

ACETYLCHOLINESTERASE - SCHUTZSUBSTANZEN BEI VERGIFTUNGEN MIT TOXISCHEN PHOSPHONSÄUREESTERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br.

vorgelegt von
JÜRGEN HOOSE
aus Hamburg

1979

1978

ACETYLCHOLINESTERASE - SCHUTZSUBSTANZEN BEI VERGIFTUNGEN MIT TOXISCHEN PHOSPHONSÄUREESTERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br.

vorgelegt von
JÜRGEN HOOSE
aus Hamburg

1978

Dekan : Professor Dr. H. Rimpler
Leiter der Arbeit : Professor Dr. I. Hagedorn
Referent : Professor Dr. I. Hagedorn
Korreferent : Professor Dr. W. Schneider

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses : 15.2.1979

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in :
I.Hagedorn, W.-H.Gündel, J.Hoose und Chr. Jenter ,
Arzneim.-Forsch. 26 , 1273-1275 (1976)

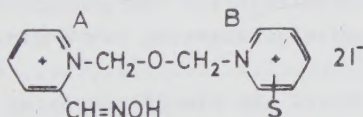
Abstract

HOOSE JÜRGEN

ACETYLCHOLINESTERASE-SCHUTZSUBSTANZEN BEI VERGIFTUNGEN MIT TOXISCHEN PHOSPHONSÄUREESTERN

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, Substanzen zu entwickeln, die nach einer Intoxikation durch Phosphonsäureester (z.B. Soman) als Antidote verwendet werden können.

Dazu wurden vierundachtzig verschiedene quartäre und diquartäre Pyridiniumsalze erstmals synthetisiert und pharmakologisch getestet. Optimale Antidotwirkung wurde für folgenden Molekültyp ermittelt:



Der Substituent S muß in 3-Stellung stehen und eine Carbonylgruppe und einen lipophilen Rest besitzen (z.B. S = CONHC₂H₅). Mit Vergleichssubstanzen, die in der Molekülstruktur variieren, ließ sich die optimale Antidotwirkung bestätigen: Verlängerung des Abstands beider Pyridiniumringe führt zu wirksamen, aber toxischen Präparaten. Vergrößerung des Abstandes zwischen Carbonylgruppe und Pyridiniumring führt zu weniger wirksamen Antidoten. Die positive Ladung des Pyridiniumrings A ist für die Wirkung nötig, die positive Ladung von Ring B nicht essentiell.

Die Antidotwirkung konnte einem Schutz des Enzyms Acetylcholinesterase vor Phosphonylierung zugeschrieben werden. Substanzen mit Aldoximgruppe an Ring A schützen nicht nur das Enzym vor dem Angriff des Somans, sondern können mit dem Phosphonsäureester auch chemisch reagieren, diesen zu weniger toxischen Produkten abbauen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

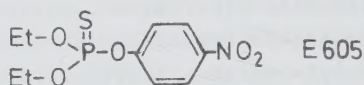
	Seite
A. EINLEITUNG	4
B. ALLGEMEINER TEIL	17
1. Diskussion der Vorstellungen über mögliche Wirkungsweisen von Somanantidoten	17
1.1. Vorschläge aus der Literatur	17
1.2. Eigene Vorstellungen	20
2. Darstellung von unsymmetrisch diquartären Pyridiniumsalzen mit einer Aldoximgruppe in 2-Stellung	27
2.1. Darstellung von Monoäthern diquartärer Pyridinaldoxime	27
2.1.1. Synthese der Ausgangsverbindungen	28
2.1.2. Quaternierung der Pyridinaldoximäther ...	31
2.1.3. Auswertung der pharmakologischen Ergebnisse	35
2.2. Quartäre Salze aus Äthern des 3- und 4-Hydroxypyridins und ihre Eigenschaften als Somanantidote	38
2.2.1. Darstellung und Quaternierung von 3- und 4-Methoxypyridin	39
2.2.2. Darstellung und Quaternierung von 3-Phenoxy- und 3-Benzylloxypyridin	41
2.3. Quartäre Salze mit den Strukturelementen: Pyridyl-(3)-benzyl-thioäther, Pyridyl-(3)-benzyl-sulfon und Pyridyl-(3)-benzyl-sulfoxid ..	43
2.3.1. Darstellung und Quaternierung von Pyridyl-(3)-benzyl-thioäther	43
2.3.2. Darstellung und Quaternierung von Pyridyl-(3)-benzyl-sulfon und Pyridyl-(3)-benzyl-sulfoxid	45
2.4. Diquartäre Pyridiniumsalze mit Substituenten, die Atomgruppen mit polarisierbaren π -Elektronen besitzen. Darstellung und Möglichkeiten der Verwendung als Somanantidote	47

	Seite
2.4.1. Darstellung und Quaternierung von Pyridin-(3)- und Pyridin-(4)-aldehyd-phenylhydrazon	48
2.4.2. Quaternierung von 3- und 4-Cyanpyridin	49
2.4.3. Darstellung und Quaternierung von Pyridin-thioamiden	49
2.4.4. Darstellung und Quaternierung von N-substituierten und N,N-disubstituierten Amiden der Pyridincarbonsäuren	52
2.4.5. Auswertung der pharmakologischen Testergebnisse	58
2.5. Bestätigung der für ein wirksames Somanantidot als wichtig ermittelten Strukturparameter anhand weiterer Beispiele	63
2.5.1. Darstellung und Quaternierung von N-substituierten Pyridin-(3)-carbonamiden . Wirksamkeit der erhaltenen quartären Salze als Somanantidote	64
2.5.2. Darstellung und Quaternierung von Derivaten des Pyridin-(3)-carbonsäurehydrazids . Anwendung der erhaltenen Substanzen als Somanantidote	72
2.6. Darstellung und Quaternierung von Pyridyl-(3)-essigsäure-N-ethylamid , 3-Pyridyl-(3)-propionsäure-N-ethylamid und 3-Pyridyl-(3)-acrylsäureamiden . Verwendung der erhaltenen Substanzen als Somanantidote	75
3. Variation der beide Pyridiniumringe verbindenden Brücke in diquartären Salzen	80
3.1. 1,4-trans-Buten-Brücke	82
3.2. Diquartäre Pyridin-(2)-aldoxime , die sich in der Struktur der verbindenden Brücke unterscheiden	85
4. Ist eine statt zwei positiver Ladungen im Antidotmolekül ausreichend für die Aufhebung einer Somanintoxikation ?	86

	Seite
4.1. Die positive Ladung besitzt nur der Ring , der die Aldoximgruppe n i c h t trägt	86
4.2. Die positive Ladung besitzt nur der Ring , der die Aldoximgruppe trägt	89
5. Antidote ohne Oximgruppen	93
5.1. Ersatz der tert. Butylgruppen in bekannten Antidoten durch andere lipophile Alkylreste	96
5.2. Symmetrische diquartäre Pyridiniumverbindungen mit zwei tert. Butyl-resten	97
5.3. Wirkung von Antidoten auf den Muskarinrezeptor ...	101
6. Synthese von Substanzen mit vier positiven Ladungen pro Molekül und Antidoten für Intoxikationen durch Soman und Paraoxon	103
C. ZUSAMMENFASSUNG	112
D. EXPERIMENTELLER TEIL	116
E. LITERATURVERZEICHNIS	189
F. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	196

A: Einleitung

Phosphorsäureester (P-Ester) mit aktiver Abgangsgruppe werden weltweit als Insektizide angewandt. Der bekannteste ist das von G.SCHRADER ¹⁾ 1944 entwickelte E 605 (Parathion).

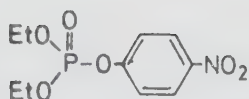
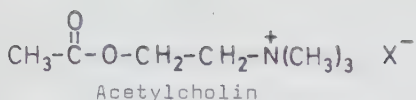


Substanzen dieses Typs sind nicht nur für Schadinsekten, sondern auch für Warmblütler toxisch ^{2,3)}. So kann es auch bei Menschen infolge unsachgemäßer Handhabung oder eines Suizidversuchs zu Intoxikationen mit unter Umständen letalem Ausgang kommen.

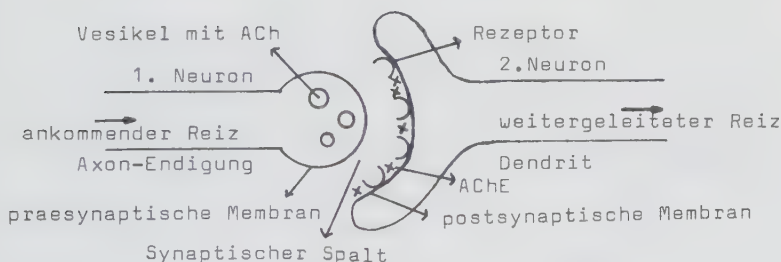
Dabei prägen folgende Symptome das Vergiftungsbild ⁴⁾: Tränen- und Speichelfluß, erhöhte Bronchialsekretion, Bronchospasmus, Koliken, Durchfälle, Erbrechen, Sehstörungen, Bradykardie, Blutdrucksenkung, Schweißdrüsenstimulierung, Muskelsteife, Muskelzuckungen, Sprachstörungen und zentrale und periphere Atemlähmung, welche letztlich für den Exitus verantwortlich ist ^{5,6)}.

Grund für alle diese Symptome ist eine Schädigung der Nervenreizleitung, deren normaler Ablauf an dieser Stelle kurz skizziert werden soll ⁷⁾.

Weiterleitung eines Reizes von einem Neuron zum anderen erfolgt mittels eines Neurotransmitters. Neben einigen anderen ist Acetylcholin (ACh) die wichtigste Überträgersubstanz. Von allen Reizleitungssystemen wird bei Intoxikationen durch P-Ester nur das ACh-abhängige geschädigt, da P-Ester und ACh in Struktur und Chemismus ähnlich sind (vergl. S.8).

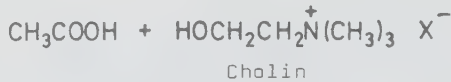


Durch einen ankommenden Reiz wird ACh aus den Vesikeln freigesetzt , die dabei platzen .



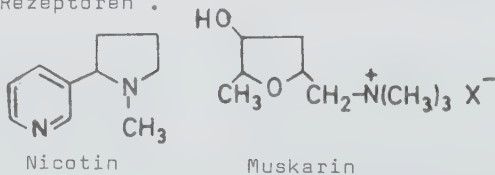
ACh gelangt nach Diffusion durch die präsynaptische Membran in den synaptischen Spalt . Ist die Konzentration an ACh im synaptischen Spalt groß genug , kann es mit den Rezeptoren derart in Wechselwirkung treten , daß die postsynaptische Membran depolarisiert wird . Dadurch wird ein elektrischer Reiz ausgelöst , der durch das zweite Neuron weitergeleitet wird . Damit der nächste ankommende Reiz in gleicher Weise weitergeleitet werden kann , muß der Ausgangszustand durch Repolarisa-

risation wieder hergestellt werden . Das geschieht durch rasche Beseitigung des ACh durch die Acetylcholinesterase (AChE) , ein Enzym , das ACh in Cholin und Essigsäure mit einer "turn over rate" von $7,4 \times 10^5$ ⁸⁾ spaltet .



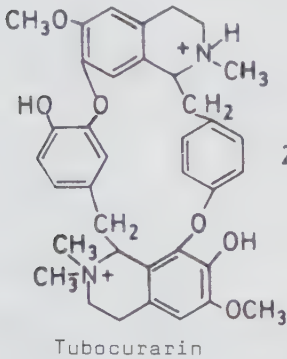
Dadurch verringert sich die ACh-Konzentration an den Rezeptoren , und der Ausgangszustand vor der Reizleitung kann sich wieder einstellen .

Außer Acetylcholin können auch andere Substanzen mit den ACh-Rezeptoren in Wechselwirkung treten ^{9a)}. Man unterscheidet dabei Substanzen , die den gleichen Effekt wie ACh ausüben (Agonisten) und solche , die diesen Effekt aufheben (Antagonisten) . Agonisten sind Muskarin und Nicotin , die aber unterschiedliche Wirkung zeigen , woraus auf zwei verschiedene Rezeptoren geschlossen wird . Rezeptoren , die von Muskarin beeinflusst werden heißen ,Muskarin- und solche an denen Nicotin wirkt, Nicotin-Rezeptoren .

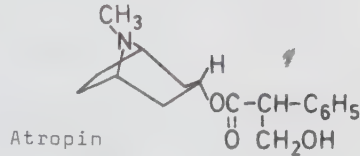


Nicotinrezeptoren findet man an der Muskelendplatte und in den Ganglien , Muskarinrezeptoren an den postganglionären postsynaptischen Membranen des parasympathischen Systems und im Zentral-Nervensystem (ZNS) . Störungen an beiden Rezeptorentypen , z.B. durch zu viel Acetylcholin , haben die auf S.4 beschriebenen Krankheitssymptome zur Folge .

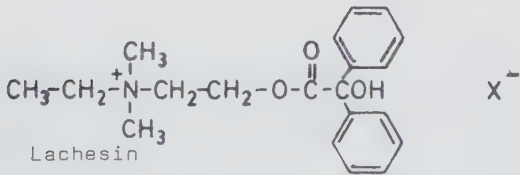
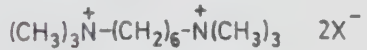
Antagonisten des Muskarins sind neben anderen Parasympatholytika *) Atropin und Lachesin, Antagonisten des Nicotins an den ganglionären Rezeptoren Hexamethonium. Antagonistische Funktion an der Muskelendplatte besitzen Präparate wie z.B. Tubocurarin ¹⁰⁾, das wie alle gleich wirkenden Substanzen im physiologischen Medium als diquartäres Salz vorliegt.



2Cl⁻



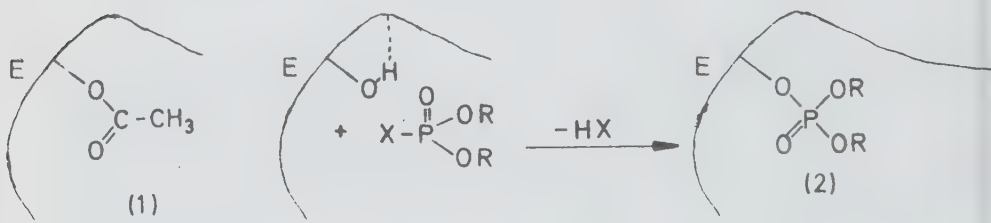
Hexamethonium



* Parasympatholytika : Substanzen, die die parasympathischen Wirkungen des Acetylcholins aufheben; im Gegensatz zu Parasympathomimetika, die die parasympathischen Wirkungen des Acetylcholins nachahmen.

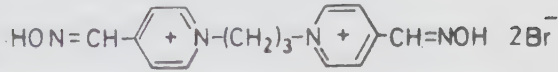
Bei einer Intoxikation mit einem P-Ester wird das für die Spaltung von Acetylcholin vorgesehene Enzym gehemmt ¹¹⁻¹⁴). In der Folge sammelt sich überschüssiges ACh an den Rezeptoren, was zu einer Dauerdepolarisation der postsynaptischen Membranen führt, die nicht mehr zu ihren Ausgangszuständen zurückfinden. Dadurch ist eine geordnete Reizleitung von einer Nervenzelle zur nächsten nicht mehr möglich.

Angriffspunkt für den P-Ester ist der im aktiven Zentrum der AChE vorhandene Serinrest ¹⁵), der auch für das natürliche Substrat Acetylcholin Reaktionspartner ist. Mit beiden, ACh und P-Ester entsteht ein acyliertes Serin.



Die Hydrolyse von 1 zu Essigsäure und Serinhydroxylgruppe, die wieder als Reaktionspartner für weiteres ACh dienen kann, geht sehr schnell. 2 hingegen ist weniger leicht hydrolytisch spaltbar. Dies hat die schon erwähnte Hemmung des Enzyms zur Folge, da ACh von einem phosphorylierten Enzym nicht hydrolytisch gespalten werden kann.

Eine Therapie bei solchen Intoxikationen besteht darin, ACh-Rezeptoren durch Substanzen wie z.B. Atropin ¹⁶) vor überschüssigem Acetylcholin zu schützen. Parasympatholytika wirken aber nur symptomatisch, denn die AChE bleibt gehemmt. Um diese Hemmung zu beseitigen, verwendet man Reaktivatoren, die die AChE wieder in den ursprünglichen Zustand überführen können ¹⁷). Dazu in der Lage sind das von WILSON entdeckte



TMB 4

$\text{HON}=\text{CH}$ $\text{CH}=\text{NOH}$

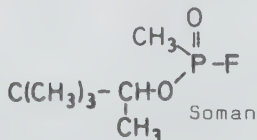
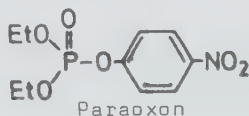
 2Cl^-
 LÖH6

Chemical reaction scheme showing the formation of a phosphonium salt (4) from a phosphonate (2) and a pyridinium salt (3) on a polymer surface. Structure (2) is a phosphonate group -O-P(OR)_3 attached to a polymer chain (E). Structure (3) is a pyridinium cation with a $\text{-CH}_2\text{-OR}'$ group. The reaction is reversible, leading to structure (4), which is a phosphonium salt where the phosphorus is double-bonded to an oxygen and single-bonded to two OR groups, and the pyridinium cation is now a phosphonium cation with a positive charge on the phosphorus and a negative charge on the pyridine nitrogen (X^-).

$$\begin{array}{ccc}
 \text{RO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^+\text{R}' & \longrightarrow & \text{RO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{OR} + \text{NC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^+\text{R}' \text{ X}^- \\
 (4) & & (5) \qquad (6)
 \end{array}$$

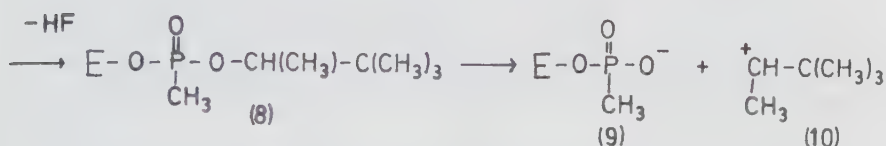
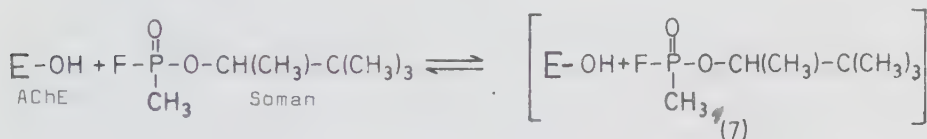
Für diese Spaltung wurde von I.HAGEDORN ²³⁾ eine cyclische 1,2-Eliminierung vorgeschlagen . Da diese Reaktion irreversibel ist , wird das Entphosphorylierungs- Rephosphorylierungsgleichgewicht zugunsten einer Entgiftung verschoben . Systematische Untersuchungen ²⁴⁾ ergaben , daß die Reaktionsgeschwindigkeit von 2 und 3 zu 4 von der Nucleophilie der freien Oxim-anionen 3 abhängt . Die Nucleophilie sinkt mit zunehmendem Elektronenzug des Pyridiniumsystems . Die Geschwindigkeit der Reaktion von 4 zu 5 und 6 wird durch die Acidität des Methin-protons von 3 bestimmt ,die mit zunehmendem Elektronenzug steigt . Da der Ablauf beider Reaktionen für die Reaktivierung nötig ist , und durch induktive und mesomere Einflüsse die beiden Reaktionsgeschwindigkeiten in einander gegenläufiger Weise beeinflußt werden , resultiert ein Reaktivierungsoptimum . Dies läßt sich mit der Acidität der quartären Pyridiniumoxime korrelieren und liegt bei einem pK_a - Wert von 7,8 .

Diese Vorstellungen treffen zu , wenn es sich um eine Vergiftung mit einem Phosphorsäureester z.B. Paraoxon (E 600) handelt .

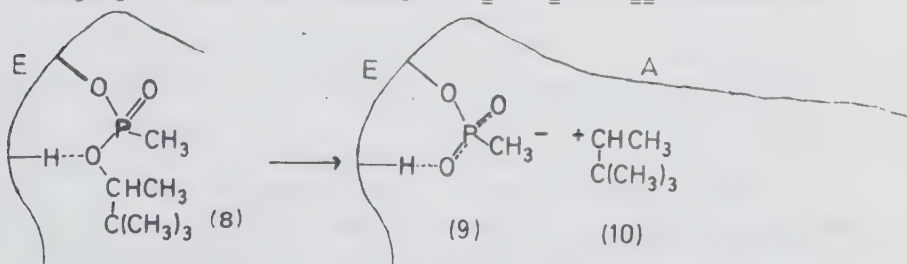


Bei einer Intoxikation mit dem Phosphonsäureester Soman versagen nicht nur alle Therapiebemühungen , sondern auch alle Vorstellungen über eine Reaktivierung des Soman-gehemmten Enzyms . Mit herkömmlichen Antidoten wie z.B. LÜH 6 läßt sich eine Somanintoxikation nicht erfolgreich therapieren . Dies liegt daran , daß Soman die AChE außerordentlich rasch hemmt ; im in vitro Versuch läßt sich das Enzym mit Soman titrieren ²⁵⁾ . Zusätzlich tritt das Phänomen der Alterung auf , das bei der

Reaktivierung der durch Phosphorsäureester gehemmten AChE eine unbedeutende Rolle spielt, da es erst nach Tagen bemerkbar ist ³³). Soman-gehemmte AChE hingegen unterliegt einer raschen Alterung ²⁶). Schematisch stellt sich das Geschehen folgendermaßen dar :



AChE reagiert mit Soman reversibel zu einem Komplex 7, der unter Abspaltung von HF zum irreversibel gehemmten Enzym 8 wird. 8 altert dann zu 9 und 10 in einer raschen Reaktion. Zusätzlich wird angenommen, daß eine Wasserstoffbrücke den Übergangszustand der Alterung von 8 zu 9 und 10 stabilisiert ²⁷).



Im in vitro Versuch wurde ermittelt, daß bei der Alterung chemisch eine Dealkylierung erfolgt, wobei Substanzen isoliert werden konnten, die Folgeprodukte des Pinakolyl-Kations (10) sind ²⁸).

g besitzt für einen nucleophilen Angriff durch ein Oxim-anion keine ausreichende Positivierung des Phosphoratoms . So ist es nicht verwunderlich , daß bis heute kein Reaktivator für durch Soman gehemmte und gealterte AChE gefunden ist.

Da die meisten dieser Ergebnisse aus in vitro Versuchen gewonnen wurden , ist die unmittelbare Übertragung auf das Verhalten des Gesamtorganismus problematisch ²⁹⁾ . Natürliche AChE ist ein membrangebundenes Enzym und , da man für in vitro Versuche das Enzym von der Membran trennt , resultieren aus in vitro und in vivo Versuchen differierende Ergebnisse ³⁰⁾ . Da Soman eine außerordentlich hohe Eiweißbindung ³¹⁾ besitzt , sollte die Phosphonylierung in vivo langsamer als in vitro verlaufen .

Daher war es nicht verwunderlich , daß der Freiburger Arbeitskreis Substanzen fand , die zwar Soman-gehemmtes Enzym nicht reaktivieren können , im Tierversuch aber einen Schutzeffekt gegen eine Somanintoxikation ausüben , wenn sie rechtzeitig , vor oder während des Auftretens der ersten Vergiftungssymptome, gegeben werden .

Die Wirksamkeit einiger Substanzen wurde von drei Pharmakologen in verschiedenen Versuchsanordnungen bestätigt .

- 1.) H.OLDIGES ³²⁾ ermittelt an Mäusen unter Atropinschutz die E_{D50} ^{*}) nach Gabe einer L_{D95} ^{*}) an Soman .

* E_{D50} : Dosis efectiva 50 ; die Dosis an Substanz in Mol/kg $\times 10^5$, die gegeben werden muß , damit 50 Prozent der Versuchstiere den gewünschten pharmakologischen Effekt zeigen (In diesem Fall : Überleben) .

L_{D50} : S. 13

Zusätzlich werden von den Antidoten die L_{D50} und der therapeutische Index T_i ^{*)} bestimmt. Eine brauchbare Substanz sollte einen T_i von mindestens 50 haben.

- 2.) W.D.ERDMANN ³¹⁾ untersucht das Diaphragma ^{*)} der Ratte und ermittelt nach Somanintoxikation und Atropin- und Antidotgabe die Atmungsaktivität über die Stimulation des Diaphragmas durch den Nervus Phrenicus ^{*)}. Die Gabe von Antidot und Atropin erfolgt erst, wenn die Atmung des Versuchstiers nach Vergiftung zum Stillstand gekommen ist. Bis zum Wiedereintritt der Atmung (Spontanatmung) des Versuchstiers wird es künstlich beatmet. Ein gutes Antidot ist in der Lage zu bewirken, daß die Spontanatmung wieder mehr als 80 Prozent des Ausgangswertes erreicht.
- 3.) N.WEGER ³⁴⁾ bestimmt bei konstanter Antidotgabe und variabler Somanapplikation die Überlebensrate an Beaglehunden. Wenn die Hunde erste Vergiftungssymptome zeigen, erfolgt die Antidotgabe unter Schutz von Parasympatholytika.

* L_{D95} : Dosis letalis 95, die Dosis bei der 95 Prozent der Versuchstiere sterben. L_{D50} : Die Dosis bei der 50 Prozent der Versuchstiere sterben. Dies ist, wie die E_{D50} ein Maß für die Wirksamkeit eines Antidots, ein Maß für die Toxizität eines Antidots. T_i : Therapeutischer Index, wird gebildet aus dem Quotienten L_{D50}/E_{D50} und ist ein Maß für die therapeutische Breite oder Sicherheit eines Antidots. Standardabweichung bei den Versuchen von H.OLDIGES ist 20-25 Prozent.

Diaphragma: Zwerchfell; Nervus Phrenicus: Hauptnerv vom Gehirn zum Zwerchfell, endet an der Muskelendplatte des Diaphragmas. Reizleitung durch die Synapse zwischen N.Phrenicus und Diaphragma wird gemessen. Erfolgt Weiterleitung eines Reizes, so folgt Spontanatmung des Versuchstiers.

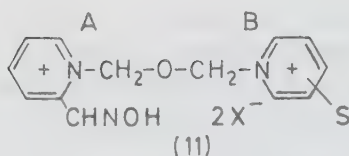


Tabelle 1

S	Stellung an Ring B	Code-name	Oldiges: E_{D50}	Erdmann: Spontanatmung	Weger: Überlebensrate
-CH=NOH	2	HS 4	12,50	50 %	-
-CH=NOH	3	HSS 5	5,05	90 %	-
-CH=NOH	4	HS 3	7,31	91 %	3/8
-CONH ₂	3	HS 6	3,20	58 %	1/8
-CONH ₂	4	HI 6	4,29	69 %	6/9
-H		HS 14	15,70	65 %	-
-NHCONH ₂	3	HH 8	2,99	-	-
-NHCOCH ₃	3	HP 31	14,66	-	-
-NHCHO	3	HP 50	7,69	-	-

- bedeutet : nicht getestet

Tabelle 1 : Nach Somanintoxikation erhaltene pharmakologische Testwerte von Antidotern der allgemeinen Strukturformel 11 unter Variation des Substituenten S an Ring B. E_{D50} -Werte in Mol/Kg $\times 10^5$; Spontanatmung in % nach 3mg/Kg Antidot und 5 mg/Kg Atropin ; Überlebensrate an Beaglehunden nach Intoxikation mit einer fünffachen L_{D50} an Soman , Antidot : 30 mmol/Kg , Atropin: 2mg/Kg

In Tabelle 1 sind einige der wirksamen Substanzen 11 des Arbeitskreises und ihre pharmakologischen Testergebnisse zusammengestellt, um nicht nur einen Eindruck von den Unterschieden zu geben, die Veränderungen der Gruppe in einem oder beiden Ringen und deren Stellung verursachen, sondern auch die je nach Methode differierenden Testresultate aufzuzeigen.

Gemeinsames Strukturprinzip aller getesteten und wirksamen Substanzen sind die beiden Pyridiniumringe mit der dreigliedrigen verbindenden Brücke und die Oximgruppe in 2-Stellung an Ring A. Durch Variation des Substituenten an Ring B ergeben sich deutliche Unterschiede in den Testwerten. Daß die Ergebnisse der verschiedenen Tests sich nicht decken, kann an den unterschiedlichen Tierarten, oder anderen im Tierexperiment zu berücksichtigen Effekten liegen. HS 6 und HH 8 haben die günstigsten (niedrigsten) E_{D50} -Werte, W.D.ERDMANN testete als beste Antidote HSS 5 und HS 3 und die höchste Überlebensrate bei Hunden zeigte HI 6.

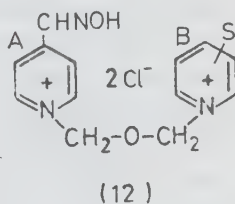
Steht die Oximgruppe an Ring A nicht in 2-Stellung, sondern in 4-Stellung, so sind die Substanzen nach einer Somanintoxikation weniger oder gar nicht wirksam.

Tabelle 2

S	Stellung	Code-name	E_{D50} Mol/Kg $\times 10^5$
-CH=NOH	3	HI 7	-
-CONH ₂	3	HI 1	10,62
-CONH ₂	4	HI 2	-
-H		HI 4	-
-NHCONH ₂	3	HH 9	7,68

- bedeutet: E_{D50} -Wert nicht einstellbar = unwirksam.

Tabelle 2: Nach Somanintoxikation erhaltene pharmakologische Testwerte von Antidoten der allgemeinen Strukturformel 12 unter Variation des Substituenten S in Ring B.



Durch Untersuchungen in der eigenen Diplomarbeit wurde bestätigt, daß die Oximgruppe in 2-Stellung für die Wirksamkeit der Substanz als Somanantidot wichtig ist.

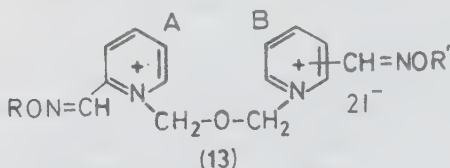


Tabelle 3

R	R'	Stellung R'	Codename	E _{D50}	Spontanatmung
-H	-CH ₃	3	HY 4	3,97	85 %
-CH ₃	-H	3	HY 5	-	13 %
-H	-CH ₃	4	HY 6	8,80	78 %
-CH ₃	-H	4	HY 7	-	29 %
-H	-CH ₃	2	HY 3	5,64	74 %
-CH ₃	-CH ₃	2	HY 1	-	28 %

- bedeutet : Substanz nicht wirksam, kein E_{D50}-Wert einstellbar.

Tabelle 3 : Nach Somanintoxikation erhaltene pharmakologische Testwerte von Antidoten mit der allgemeinen Strukturformel ¹³ unter Variation der Reste R₁ und R₂. E_{D50}-Werte in Mol/Kgx 10⁵

Die Substanzpaare HY 4/HY 5 und HY 6/HY 7 unterscheiden sich nur durch die Stellung der Oxim- bzw. Oximäthergruppe. Ist die 2-Oximgruppe an Ring A frei und nur die Oximgruppe an Ring B veräthert, so sind beide Substanzen wirksam. Ist es jedoch umgekehrt und die 2-Oximgruppe veräthert, so sind beide Substanzen unwirksam. HY 3 hat noch eine freie 2-Oximgruppe, ist also wirksam; HY 1 hat keine mehr und ist deshalb auch unwirksam. Beide pharmakologischen Testmethoden bestätigen diese Ergebnisse.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, 1.) ausgehend

von 11 die Strukturelemente zu ermitteln , die optimale Soman-Antidotwirkung einer Substanz verleihen , 2.) Strukturelemente für optimale Enzymanpassung zu ermitteln , damit das Antidot dorthin geht , wo es gebraucht wird , 3.) die im Folgenden geschilderten Vorstellungen über die Antidotwirkung mit gezielt dargestellten Substanzen zu klären versuchen , 4.) Zielvorstellungen für weitere Antidotsynthesen aufzustellen .

Hierzu war die Prüfung einer Vielzahl von Substanzen in einem möglichst einfachen standardisierten Tiertest notwendig . Die Tests von H.OLDIGES ³²⁾ erfüllen diese Bedingungen am ehesten und ihre Ergebnisse liegen den vergleichenden Betrachtungen dieser Arbeit zugrunde .

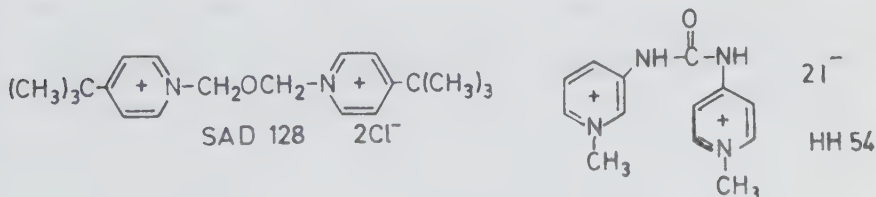
Begonnen wurde die Arbeit mit Diskussionen über einen möglichen Wirkmechanismus von Somanantidotern .

B. Allgemeiner Teil

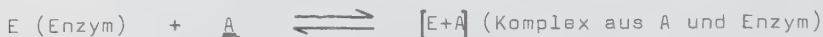
1. Diskussion der Vorstellungen über mögliche Wirkungsweisen von Somanantidotern .

1.1. Vorschläge aus der Literatur .

Nach in vitro Versuchen von K.SCHOENE ³⁵⁾ können Substanzen wie z.B. HH 54 ³⁶⁾ oder SAD 128 ³⁷⁾ die Phosphonylierung der



ACHe durch Soman verzögern . Die Verzögerung korreliert nach SCHOENE ³⁵⁾ mit dem kompetitiven Anteil der Hemmung des Enzyms durch die Substanz A (z.B. HH 54) selbst .



Auf diese Weise konkurriert A mit dem Soman um das Enzym und übt durch kompetitive Hemmung einen Schutzeffekt aus .



Eine chemische Reaktion dieser Substanz A mit 8, dem phosphorylierten Enzym , im Sinne einer Reaktivierung ^{*}, oder mit freiem Soman ist nicht denkbar .

In vivo könnte das Soman durch folgende Reaktionen beseitigt werden : 1.) Phosphatasen sind in der Lage mit Soman zu reagieren ^{38,39)}; 2.) Soman kann mit den aktiven Zentren anderer Enzyme reagieren ^{26,40)}.

Substanzen wie SAD 128 oder HH 54 schützen das Enzym vor Soman solange, bis dies auf einem anderen Wege unschädlich gemacht worden ist . Das Schutzmolekül , das die Esterase , wenn auch reversibel , hemmt , wird dann ausgewaschen (aus dem Organismus eliminiert) , wodurch diese Hemmung beseitigt wird .

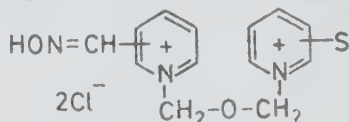
Dieser Schutz der AChE vor Phosphonylierung durch Soman wird durch Tierversuche bestätigt ³²⁾ , nur sind die in vitro Versuche mit den Tiertesten nicht vollständig korrelierbar ³⁵⁾.

***Reaktivierung** : Eine Substanz (Reaktivator) reagiert mit dem irreversibel gehemmten Enzym (8) derart , daß intaktes Enzym freigesetzt wird .

atoms wegen der räumlichen Nähe ⁴²⁾ stärker auf die 2-Oximgruppe als auf die 4-Oximgruppe auswirkt. Da die Geschwindigkeit des Zerfalls von 14 zu 15 und 16 von der Größe der Methinacidität abhängt ⁴³⁾ und diese Eliminierung für die Entgiftung verantwortlich ist ⁴²⁾, sollten 2-Oxime schneller als 4-Oxime entgiften.

Dies wird auch durch Untersuchungen von M.NENNER ⁴¹⁾ bestätigt, der fand, daß phosphonylierte quartäre Pyridin-4-aldoxime 4 das Enzym stärker hemmen als die 2-Isomeren 14, weil sie langsamer als diese zerfallen.

Substanzen folgenden Typs untersuchte DIRKS ⁴⁴⁾:



(17)

Bei sonst gleicher Struktur des Restmoleküls hemmen die 2-Aldoxime die AChE stärker als die 4-Isomeren, sind also besser als diese an das Enzym angepaßt. Dies hätte dann bei den 2-Aldoximen einen stärkeren Schutz vor Phosphonylierung durch Soman zur Folge, was ja auch durch die Tierversuche (Tab. 1 u. 2, S.14 und 15) bestätigt wird.

1.2. Eigene Vorstellungen.

Diese Erklärungen für die Wirkungsweise von Somanantidoten, nämlich rein kompetitiver Schutz des Enzyms AChE vor Phosphonylierung durch Soman durch die Antidote, schienen deshalb nicht auszureichen, da Substanzen wie HH 54 und SAD 128, für die dieser Schutzeffekt nachgewiesen worden war, nur in den Testreihen von H.OLDIGES sich bewährt hatten, in anderen Tierversuchen von W.D.ERDMANN und N.WEGER aber wirkungs-

los blieben . In allen drei Testen (vergl. S. 14) haben sich ausschließlich diquartäre Pyridiniumsalze mit 2-Aldoximgruppe als wirksam erwiesen . Diesen Substanzen muß also eine besondere, sich von den übrigen Antidot~~en~~ unterscheiden-
de Wirkungsweise zugeschrieben werden , die möglicherweise in der Natur der Oximgruppe liegt , die zu nucleophilen Reaktionen fähig ist .

Folgende drei Möglichkeiten wurden dabei diskutiert :

1.) Die Direktreaktion der Antidote mit Soman , wodurch das toxische Molekül beseitigt würde . Da aber die Hydrolyse von Soman in Gegenwart der 2-Aldoxime nicht nennenswert beschleunigt wird ⁴⁵⁾ , die Direktreaktion also zu langsam ist , dürfte sie bei einer Entgiftung keine entscheidende Rolle spielen .

2.) Denkbar wäre , daß die Substanzen nicht die AChE vor Soman , sondern die ACh-Rezeptoren vor überschüssigem ACh schützen . Sie hätten damit eine Atropin und (oder) Tubocurarin ähnliche Wirkung , die, als Antagonisten des Acetylcholins zusammen gegeben, die Toxizität des Somans senken ⁴⁶⁾ .

Daher wurden schon in einem sehr frühen Stadium der Arbeit entsprechende Tests an eigenen und Abteilungssubstanzen durchgeführt (vergl. Kap. 5.3. S.101) : Diese Wirkungsweise , nämlich Schutz der ACh-Rezeptoren durch die Substanzen konnte nicht bestätigt werden .

Verständlich wird dies , wenn man sich klar macht , daß Atropin allein nicht vor einer Somanintoxikation schützt , der Schutz des Muskarinrezeptors durch dieses Präparat oder andere Parasympatholytika nicht der eigentliche Grund des Überlebens sein kann .

Bliebe noch ein tubocurarinähnlicher Schutz der Nicotinrezeptoren der Muskelendplatte , die für die Nervierung der

peripheren Atmung wichtig sind . Ausgeschlossen werden kann solch eine Wirkung der Freiburger Somanantidote nicht , doch sollte dieser Mechanismus , Schutz des Nicotinrezeptors vor überschüssigem Acetylcholin , genau so bei einer Intoxikation durch andere AChE-Hemmstoffe wirken . Es hat sich aber gezeigt , daß Somanantidote gegen Vergiftungen durch andere P-Ester , wie z.B. Paraoxon gar nicht oder kaum wirken .

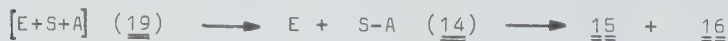
3.) Unter der Annahme , daß an der postsynaptischen Membran der für ein Überleben nach Somanintoxikation ausreichende Prozentsatz ^{*}) ungehemmter AChE vorhanden sein muß , wurde folgende Hypothese entwickelt :

Phosphonylierung der AChE durch Soman und anschließende Alterung laufen nach dem auf S. 11 erläuterten Schema ab .



Da das phosphonylierte Enzym 8 rasch altert ($t/2 = 5 \text{ min}^{26)}$), und das gealterte Enzym nicht mehr reaktivierbar ist ⁴⁸⁾ , muß der Eingriff des Antidots vor der Bildung von 8 erfolgen . Denkbar wäre eine reversible Reaktion des Antidots 11 mit dem Enzym-Soman-Komplex 7 zu einem ternären Komplex 19 ^{†)} aus Enzym , Antidot und Soman .

$[E+S] \text{ (7)} + A \text{ (11)} \rightleftharpoons [E+S+A] \text{ (19)} \rightleftharpoons [E+A] \text{ (18)} + S$
19 kann sich reversibel ebenso aus 18 und Soman bilden . Damit 7 nicht zu 8 weiterreagieren kann , muß es aus dem Gleichgewicht entfernt werden . Dies geschieht , wenn 19 irreversibel weiterreagiert ; dadurch würde eine Entgiftung stattfinden .



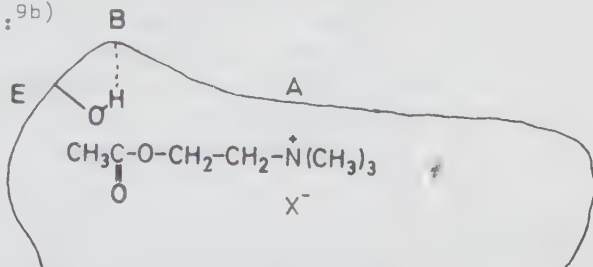
19 zerfällt zu 14 (vergl. S. 19) und intaktem Enzym , wobei dann 14 nach dem bekannten Prinzip (vergl. S. 19) irreversibel in 15 und 16 übergeht . Demnach hat die AChE lediglich

^{*}30 Prozent AChE-Aktivität sind für Überleben ausreichend ⁴⁹⁾.

[†]Ternäre Komplexe der AChE sind bekannt ¹⁵⁾.

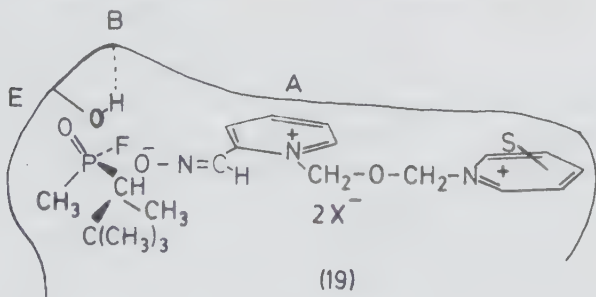
die Reaktion zwischen Antidot und Soman zu 14 katalysiert ,
die ja als Direktreaktion ohne Enzym zu langsam ist .

Nach Modellvorstellungen sieht das aktive Zentrum der AChE
folgendermaßen aus : ^{9b)}



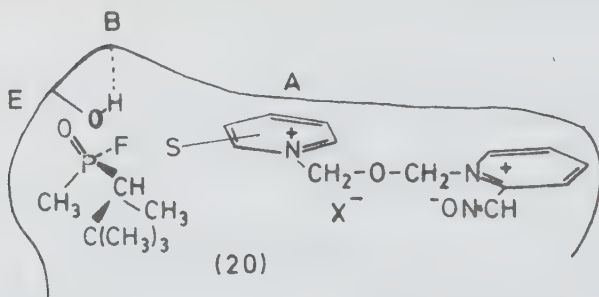
Acetylcholin wird an das Enzym über das anionische Zentrum A und das esteratische Zentrum E fixiert . Die Serinhydroxylgruppe soll einen pK_a -Wert von 7,8 haben ⁵¹⁾ , um für die Esterspaltung ausreichend nucleophil zu sein . Dies wird durch Aktivierung der OH-Gruppe durch ein basisches Zentrum B erreicht .

19 könnte dann spekulativ folgendermaßen aussehen :



Der Phosphonsäureester Soman besetzt das esteratische Zentrum E , das diquartäre Pyridiniumsalz das anionische Zentrum A der AChE . Auf Grund der zwei positiven Ladungen

gibt es für das Antidot zwei Möglichkeiten der Anordnung : 19 + 20



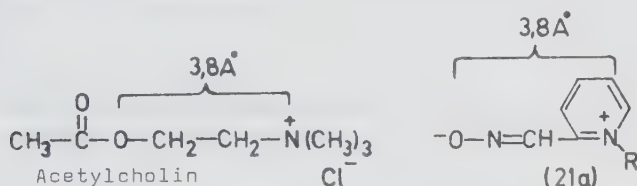
20 kann sich durch Dissoziation reversibel in 19 umwandeln . Da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von 20 vermutlich von der Natur des Substituenten S abhängt , ergäbe sich daraus spekulativ die Möglichkeit , daß Antidote mit bestimmten Substituenten S die Bildung von 19 bevorzugen . Da aber nur 19 , wie im Folgenden erläutert , die für eine Reaktion der Oximgruppe mit Soman richtige Anordnung hat , müssen Antidote , die bevorzugt 19 bilden , besonders günstig gegen Somanintoxikation sein .

In 19 tritt das Oximanion mit der Hydroxylgruppe des Serins in Konkurrenz um den Phosphonylrest . Unter der Annahme , daß durch das Antidotmolekül die Tertiärstruktur des Enzyms so verändert wird , daß die Hydroxylgruppe des Serins nicht mehr durch das basische Zentrum B aktiviert werden kann , und daher ihre Nucleophilie gesunken ist , ist es dem Oximanion möglich anstelle der Serin-Hydroxylgruppe den Phosphonylrest zu übernehmen . Dadurch entsteht dann 14 (vergl. S.22) und intaktes Enzym .

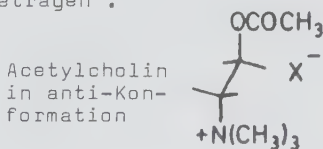
Die Aufgabe des Pyridiniumrings mit dem Substituenten S wäre , das Antidotmolekül zusätzlich an das Enzym zu

fixieren und in die für die Reaktion richtige Lage zu bringen .

Der Pyridiniumring , der die 2-Oximgruppe trägt , wird nach den Modellvorstellungen über das anionische Zentrum an das Enzym fixiert . Dadurch ist auch das Sauerstoffatom der Oximgruppe räumlich in seiner Lage fixiert . Es muß daher , um überhaupt reagieren zu können , ungefähr an der Stelle liegen , an der das Alkyl-Sauerstoffatom des Acetylcholins normalerweise liegt . (vergl. Zeichn. S. 23)



Ist der Abstand zwischen positivem Stickstoffatom und Sauerstoffatom von 21 größer oder kleiner als der des Acetylcholins ⁵²⁾ , so sollte die Reaktion von 19 zu 14 und Enzym weniger günstig sein . Wie an Dreiding-Modellen nachgemessen , beträgt der Abstand dieser beiden Atome des Acetylcholins je nach Konformation 2,5-3,8 Å . Da aber an Modellsubstanzen nachgewiesen wurde , daß ACh am Enzym in der anti-Konformation ⁵³⁾ gespalten wird , sollte der ideale Abstand demnach 3,8 Å betragen .

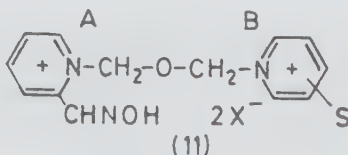


An Dreidingmodellen wurden auch die Abstände zwischen Pyridin-N-Atom und Oxim-O-Atom der isomeren Pyridinaldoxime gemessen , und sie betragen :

syn - Pyridin-2-aldoxim :	3-4,7 Å	(22 a)
syn - Pyridin-3-aldoxim :	5,5-6 Å	(22 b)
syn - Pyridin-4-aldoxim :	6,3 Å	(22 c)

Die Richtigkeit der gemessenen Werte wurde an einem Beispiel (22 c) mit Literaturdaten überprüft ⁴⁷⁾. Nur bei Pyridiniumverbindungen mit Aldoximgruppe in 2-Stellung (22 a) kann der günstige Abstand von 3,8 Å in einer Konformation angenommen werden. Daher sind nur Pyridiniumsalze mit 2-Aldoximgruppe in der Lage, gemäß dem Modell mit dem Phosphonylrest zu reagieren. Dies wird auch durch die Tierexperimente bestätigt, wie aus Tabelle 1-3 zu entnehmen ist.

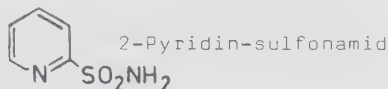
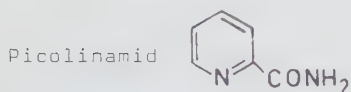
Nach diesem Konzept kann also eine Wirkungssteigerung der Antidote nur durch bessere Enzym Anpassung erreicht werden.



Als diese Arbeiten begonnen wurden, galt das "Dogma", daß Teil A nicht variiert werden dürfte; die ersten Substanzen wurden nach diesem Konzept synthetisiert. Im weiteren Verlauf der Arbeiten ergab es sich, daß auch eine Variation des Teils A sinnvoll ist, da neue Erkenntnisse gewonnen wurden und die formulierte Vorstellung überprüft werden sollte.

In diese Struktur-Wirkungsbeziehung sollten zunächst nur solche Substanzen aufgenommen werden, bei denen der Substituent S am Ring B in 3- oder 4-Stellung steht. Befindet sich der Substituent in 2-Stellung, so sind die Substanzen weit weniger wirksam ^{54,55)}. Ein weiterer Grund, 2-substituierte Pyridinderivate nicht in die Untersuchungen einzube-

ziehen, besteht in ihrer Reaktionsträgheit bei Quaternierungen ⁵⁶⁾.

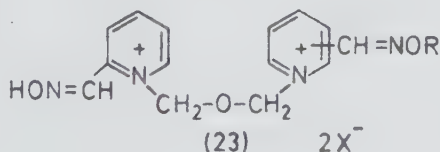


Picolinamid z.B. reagiert nur sehr schlecht mit Alkylhalogeniden zu quartären Salzen ⁵⁷⁾. Ferner wird berichtet, daß einige 2-substituierte Pyridinderivate ^{58,59)} wie z.B. 2-Pyridinsulfonamid ⁶⁰⁾ gar nicht mehr mit Methyljodid reagieren. Ähnliche Beobachtungen waren auch im Arbeitskreis gemacht worden ⁵⁴⁾. Aus diesen Gründen schien es angebracht, Substanzen mit Substituenten in 2-Stellung an Ring B nicht in einer Struktur-Wirkungsbeziehung zu berücksichtigen.

2. Darstellung von unsymmetrisch diquartären Pyridiniumsalzen mit einer Aldoximgruppe in 2-Stellung.

2.1. Darstellung von Monoäthern diquartärer Pyridinaldoxime.

Als Ausgangspunkt der Untersuchungen erwies sich die Darstellung quartärer Oximäther 23 aus folgenden Gründen als günstig:



Die Substanzen besitzen an Ring B eine nicht reaktionsfähige Gruppe. Diese Gruppe ist lipophil und nicht in der Lage Wasserstoffbrücken auszubilden. Substanzen vom Typ 23 sind in ihrer Molekülstruktur nur in geringem Maße gegen-

Über den bekannten wirksamen (Tab. 1 S.14) verändert . Schließlich galt es noch zu überprüfen , ob eine oder zwei Oximgruppen gebraucht werden . Weiter wurde angestrebt , eine Beziehung zwischen Wirksamkeit und Struktur des Restes R aufzuzeigen . Da hierzu die Testung einer möglichst großen Anzahl von Substanzen notwendig war , bot sich dieses System an , weil der Syntheseweg der Ausgangsverbindungen im Prinzip bekannt war (61,62) .

2.1.1. Synthese der Ausgangsverbindungen.

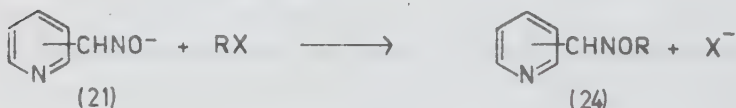


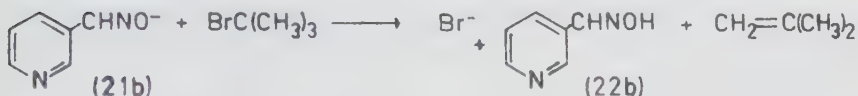
Tabelle 4

	R	Stel.	X	Ausbeute
24 d	Ethyl	3	p-Toluolsulfonat	68 %
24 e	Ethyl	4	p-Toluolsulfonat	60 %
24 f	Benzyl	3	Chlorid	68 %
24 g	Benzyl	4	Chlorid	66 %
24 h	2-Phenyl-ethyl	3	Iodid	61 %
24 i	4-tert.Butyl-benzyl	3	Bromid	60 %
24 j	4-tert.Butyl-benzyl	4	Bromid	61 %
24 k	2-Hydroxy-ethyl	3	Chlorid	52 %
24 l	2-Hydroxy-ethyl	4	Chlorid	39 %
24 m	Propyl-1	3	Bromid	80 %
24 n	Butyl-1	3	p-Toluolsulfonat	56 %
24 o	Propyl-2	3	Iodid	76 %
24 p	2-Methyl-propyl-1	3	Bromid	62 %
24 q	2-Methyl-propyl-2	3	Bromid	5,1 %
24 r	Cyclohexyl	3	Iodid	12 %
24 s	2,2,2-Trichlor-ethyl	3	p-Toluolsulfonat	0 %

Legende Tabelle 4 : 3- und 4-Pyridin-aldoxim-äther ,
Angabe der erhaltenen Ausbeuten und der eingesetzten
Alkylierungsmittel .

Es gelang , die benötigten 3- und 4-Pyridin-aldoxim-äther
durch Alkylierung des entsprechenden Oximanions , das in
Äthanol mit überschüssigem Natriumäthanolat hergestellt
wurde , zu gewinnen . Unter den angegebenen Versuchsbedingungen
findet ausschließlich O-Alkylierung statt .⁴³⁾

Die geringen Ausbeuten an tert.-Butyl- und Cyclohexyl-
äther überraschen nicht , da unter den Reaktionsbedingungen
überwiegend Eliminierung⁶³⁾ gemäß folgender Gleichung statt-
fand .

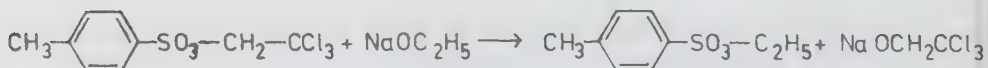


Das entstehende Olefin machte sich durch seinen charakter-
istischen Geruch bemerkbar , und 22 b konnte wieder zurück-
gewonnen werden .

Es war geplant , auch Heteroatome in die Seitenkette des
Molekülsystems 23 einzubauen . Ein Versuch, dies mit der
Trichlormethylgruppe zu erreichen, scheiterte an der Darstel-
lung von 24 s . Neben unverändert zurückgewonnenen Ausgangs-
produkten gelang die Isolierung von 3-Pyridin-aldoxim-ethyl-
äther 24 d in einer Ausbeute von 2,5 % . In äthanolfreien
Solventien wurden unter sonst gleichen Bedingungen nur die
Ausgangsprodukte isoliert .

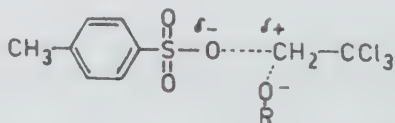
Diese zunächst Überraschende Isolierung von 24 d bei Ver-
wendung von Äthanol als Lösungsmittel ließ sich dadurch er-
klären , daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen der

2,2,2-Trichlorethylester der para-Toluolsulfonsäure einer Umesterung unterliegt .



Solche Reaktionen sind bei p-Toluolsulfonsäure-phenylestern bekannt ⁶⁴⁾. Das für die Reaktion benötigte Natriumäthanolat war vorhanden , da es für die Herstellung des Oximanions in 4 proz. Überschuß eingesetzt wurde . Der entstandene p-Toluolsulfonsäure-ethyl-ester alkyliert das Oximanion zu 24 d . Ein Beweis für diesen Mechanismus konnte in einem weiteren Versuch geliefert werden : In Abwesenheit von Pyridinaldoxid entsteht aus Natriumäthanolat und p-Toluolsulfonsäure-2,2,2-trichlor-ethyl-ester der Ethyl-ester , der dünn-schichtchromatographisch und spektroskopisch (IR + ¹H-NMR) nachgewiesen werden konnte .

Diese für Toluolsulfonsäure-ester untypische Reaktion kann folgendermaßen erklärt werden :



Bei einer Sauerstoff-Alkyl-Spaltung des Esters entsteht im Übergangszustand durch Bindungsdehnung der Sauerstoff-Alkyl-Kohlenstoff-Bindung eine partielle positive Ladung an dem zum O-Atom benachbarten C-Atom. Gruppen in der Nachbarschaft , die diese Ladung stabilisieren , stabilisieren den Übergangszustand und erleichtern damit die Reaktion . Die Trichlormethyl-gruppe zieht Elektronen , destabilisiert

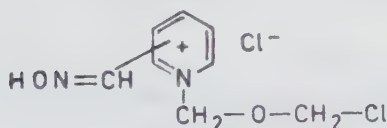
den Übergangszustand und erschwert damit diese Spaltung .
Dadurch liegt die Umesterung unter Acyl-Sauerstoff-Spaltung
energetisch günstiger und findet ausschließlich statt .

2.1.2. Quaternierung der Pyridin-aldoxim -äther .

2-Pyridin-aldoxim (22a) reagiert mit 1,1'- Dichlor-di-
methyl-äther (25) in DMF (Dimethylformamid) zur diquartären
Verbindung HS 4 ⁶⁵).



In Chloroform als Solvens erhält man die Zwischenver-
bindung Z-2 ⁶⁶).

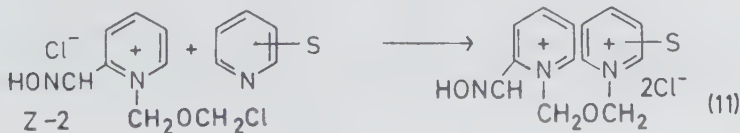


Stellung der Oximgr.

2	:	Z-2
3	:	Z-3
4	:	Z-4

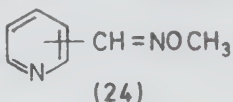
Um zu den Isomeren Z-3 und Z-4 zu gelangen , war Methyl-
ethyl-keton als Solvens nötig , da nur in diesem Lösungs-
mittel die Z-Verbindungen schwerlöslich sind und gut kri-
stallisieren , womit sie weiterer Umsetzung , Bisquater-
nierung, entzogen werden .

Diese Zwischenverbindungen sind Ausgangssubstanzen für
die Synthese von unsymmetrischen Dipyridinium-verbindungen ⁶⁶)
mit Aldoximgruppe . Dazu rührt man eine Suspension der
Z-Verbindung in DMF oder Acetonitril bei 60°C mit einem
zu quaternierenden Pyridinderivat ^{65,54,42,36}).



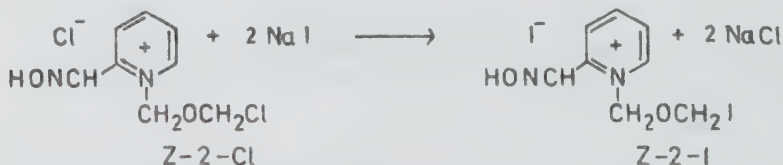
Bei Einsatz von Z-2 entsteht dann die gewünschte di-quartäre Pyridiniumverbindung 11. Die Synthese gelingt glatt für die Pyridinderivate mit $\underline{S} = \text{CH=NOH}$ ^{65,42)}, NH_2 ⁵⁴⁾, CH=N-NH-CONH_2 ⁵⁴⁾ und NHCOCH_3 ⁵⁴⁾. Für $\underline{S} = \text{CONH}_2$ oder NHCHO versagt die Methode, wenn der Substituent sich in 2-Stellung befindet ⁵⁴⁾. Erhöht der Substituent die Lipophilie der Substanz, wie z.B. $\underline{S} = 3\text{-CON(C}_2\text{H}_5)_2$ ⁶⁵⁾, so erhält man ebenfalls keine isolierbaren, kristallinen Produkte ⁶⁷⁾.

Die Beobachtung, daß sich unpolare, lipophile Pyridinderivate, wie die isomeren Pyridin-aldoxim-methyl-äther (24 a-c) nicht mit Z-2 quaternieren lassen, war schon in der eigenen Diplomarbeit gemacht worden.



- a : 2-Stellung
b : 3-Stellung
c : 4-Stellung

Alkylierung von 24 a-c gelang erst nach Austausch des atomar gebundenen und ionogenen Chlors der Z-Verbindung gegen Iod in Aceton mit Natriumiodid.

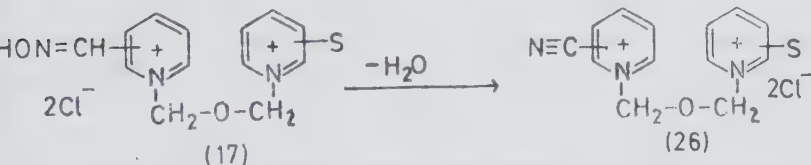


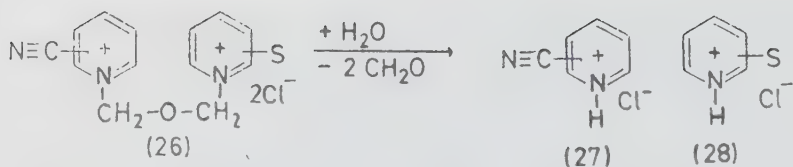
Mit Z-2-I reagieren 24 a-c ebenso wie die isomeren Pyridin-aldoxime (22a-c) bereits bei Raumtemperatur in 1-3 Stunden zum diquartären Salz in 80-90 proz. Ausbeute. Diese Unterschiede im Reaktionsverhalten - Pyridin-aldoxime reagieren mit der Iod- und der Chlorverbindung, die Methyläther aber nur mit der Iodverbindung - ließ sich mit der Löslichkeit der entstehenden diquartären Pyridiniumverbindung erklären.

Wie im Arbeitskreis und auch durch eigene Untersuchungen (vergl. S.63) festgestellt wurde , sind die Chloride diquartärer Pyridiniumverbindungen , vor allem wenn sie einen lipophilen Substituenten S besitzen , nicht nur in Wasser, sondern auch in organischen Solventien, leichter löslich als die analogen Iodide . Durch möglicherweise bessere Kristallgitterausbildung infolge komplexartiger Wechselwirkung ⁶⁸⁾ zwischen Anion und Kation fallen die Iodide bei der Quaternierung leichter als die Chloride aus .

Besitzt das zu quaternierende Pyridinderivat eine polare Gruppe wie z.B. $\underline{\underline{22}} \underline{\underline{a-c}}$, so sind die Chloride schon ausreichend schwer löslich und fallen im Solvens aus . Besitzt das Pyridin-derivat einen lipophilen Substituenten, sind nur die Iodide so schwer im organischen Solvens löslich , daß ihre Isolierung gelingt .

Grundsätzlich ist es wünschenswert , daß das Produkt bei einer Quaternierung im Solvens schwer löslich ist . Ist dies nicht der Fall , so kann oft durch Einengen der Lösung die gewünschte Substanz isoliert werden ⁶⁹⁾ , wenn sie ausreichend stabil ist . Dies ist jedoch bei Substanzen mit Methylen-pxy-methylen-Brücke nicht der Fall, die in Lösung und besonders bei erhöhten Temperaturen unbeständig sind und folgendermaßen zerfallen können ⁷⁰⁾ :





Nach Eliminierung von Wasser entsteht aus der Aldoximgruppe ein Nitril 26. Darauf wird die beide Pyridiniumringe verbindende Brücke hydrolytisch gespalten, so daß Hydrochloride 27 + 28 und Formaldehyd entstehen, die bei derartigen Quaternierungen als Nebenprodukte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnten ⁴²⁾.

Da bei Quaternierungen mit Z-2-Cl unter Erwärmen gearbeitet wird, muß mit dieser Nebenreaktion, dem Zerfall von 17 gerechnet werden. Da die diquartären Pyridiniumchloride mit lipophilen Substituenten schlecht kristallisieren und im Solvens verbleiben, tritt die Nebenreaktion so weit in den Vordergrund, daß auch nach Einengen des Solvens nicht zu trennende Gemische aus Ausgangs- und Zersetzungsprodukten eventuell mit kleineren Beimengungen der gewünschten Substanz erhalten werden. Nur wenn die Salze durch Ausfällen aus dem Solvens der Zersetzungsreaktion entzogen werden, gelingt ihre Isolierung.

Nicht nur die Schwerlöslichkeit der Iodide war ein Grund, von vornherein zur Darstellung von diquartären Pyridiniumsalzen mit Z-2-I zu arbeiten, sondern auch die größere ⁷¹⁾ Reaktivität der Iodverbindung Z-2-I. So kann man bei Raumtemperatur arbeiten und verhindern, daß Zersetzungsreaktionen in größerem Ausmaße stattfinden.

Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, daß die entstehenden diquartären Pyridiniumdiiodide im Gegensatz zu den analogen Chloriden (vergl. S.63) aus Wasser umkristallisierbar sind und dadurch von verunreinigenden Hydroiodiden

quantitativ abgetrennt werden können . Die so gewonnenen Substanzen sind für pharmakologische Testungen ausreichend rein .

Nachteile waren nur durch die Schwerlöslichkeit der Iodide in Wasser zu erwarten . Dies Problem wurde später (vergl. S. 63) dadurch gelöst , daß durch Anionenaustausch für die pharmakologische Prüfung ausreichend lösliche Salze hergestellt werden konnten .

2.1.3. Auswertung der pharmakologischen Ergebnisse .

Alle in Tabelle 4 aufgelisteten Pyridin-aldoxim-äther wurden mit Z-2-I quaterniert . Die aus der pharmakologischen Testung der entstandenen Salze 23 erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 nach steigenden E_{D50} -Werten aufgelistet .

Da von den Pharmakologen ein T_i von mindestens 50 gefordert worden war , genügt von allen Antidotens des Typs 23a als einziges HY 49 mit einem T_i von 73,8 den Anforderungen der Praxis . Gegenüber den bisher bekannten Antidotens z.B. HSS 5 ($T_i = 4,65$, vergl. Tabelle 1) wurde eine deutliche Verbesserung nicht nur im T_i sondern auch im E_{D50} -Wert erzielt .

Eine Abhängigkeit der Wirkung von der Struktur des Restes R ist aus Tabelle 5 nicht zu entnehmen . Es scheint eine bestimmte Mindestgröße von R für eine gute Wirkung notwendig zu sein . In der Reihe Methyl- , Ethyl- , Propyl - nimmt die Wirkung zu , dann aber wieder ab . HY 50 mit einem n-Butylrest ist weniger wirksam als die anderen drei Substanzen . Einen günstigen Einfluß auf die Wirksamkeit scheinen zyklische

Kohlenwasserstoffreste zu besitzen . Da HY 32 schlechter als HY 49 und HY 19 ist , die wegen der Raumerfüllung ihrer Reste am besten mit HY 32 zu vergleichen sind , kann man annehmen , daß eine Gruppe wie z.B. OH , die als H-Brückendonator fungieren kann , die Enzymanpassung behindert . Nach dem Konzept (vergl. Kap. 1.2.) sollte ja dieser Substituent die Enzymanpassung beeinflussen . Unter diesen Voraussetzungen kann als Resümee festgehalten werden : Ein lipophiler Rest verbessert die Enzymanpassung , daher auch die Antidotwirkung , die aber nicht an eine bestimmte Struktur des Kohlenwasserstoffrestes gekoppelt ist .

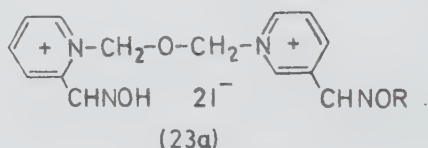


Tabelle 5

R	Codename	E _{D50}	L _{D50}	T _i
Cyclohexyl	HY 56	1,11	42,90	38,6
Propyl-1	HY 49	1,28	94,50	73,8
2-Phenyl-ethyl	HY 51	1,45	38,80	30,3
Benzyl	HY 24	1,46	56,90	38,9
Ethyl	HY 19	1,85	68,80	37,2
Propyl-2	HY 63	2,05	88,00	42,9
2-Methyl-propyl-2	HY 57	2,32	69,70	30,0
2-Hydroxy-ethyl	HY 32	2,87	-	
4-tert.-Butyl-benzyl	HY 52	3,08	12,20	3,96
Methyl	HY 4 *)	3,97	-	
Butyl-1	HY 50	4,76	42,40	13,8
H ⁻ (Anion Chlorid)	HSS 5 *)	5,05	23,50	4,65
2-Methyl-propyl-2	HY 31	5,41	57,50	10,6

Tabelle 5 : Pharmakologische Testwerte von Antidot des Typs 23a nach Somanintoxikation . Fehlerbreite: 20-25 Proz. - bedeutet : kein Wert ermittelt ; * HY 4 aus eigener Diplomarbeit , *HSS 5 aus Literatur ³²⁾ entnommen . E_{D50} - und L_{D50}-Werte in Mol/kg x 10⁵ .

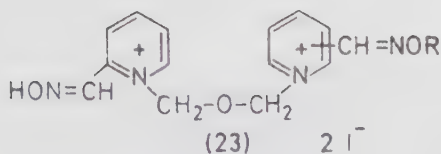


Tabelle 6

R	<u>23b</u> (4 Stellung)			<u>23a</u> (3Stell.)	
	Code name	E _{D50}	L _{D50}	Coden.	E _{D50}
4-tert. Butyl-benzyl	HY 53	1,34	14,30	HY 52	3,08
Benzyl	HY 23	2,01	32,64	HY 24	1,46
Ethyl	HY 22	2,66	63,30	HY 19	1,85
2-Methyl-propyl-2	HY 15 ^{*)}	2,64	-	HY 31	5,41
2-Methyl-propyl-1	HY 14 ^{*)}	2,91	-	HY 57	2,32
2-Hydroxy-ethyl	HY 33	3,16	-	HY 32	2,87
Propyl-2	HY 13 ^{*)}	5,55	-	HY 63	2,05
H (Anion Chlorid)	HS 3 ^{*)}	7,31	27,90	HSS 5 ^{*)}	5,05
Methyl	HY 6 ^{*)}	8,80	65,06	HY 4 ^{*)}	3,97

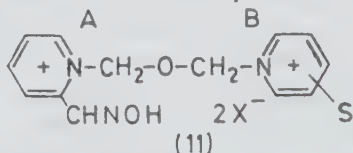
Tabelle 6 : Pharmakologische Testwerte von Antidoten der allgemeinen Formel 23a,b . Vergleich der 3- und 4-substituierten Derivate ; E_{D50}-Werte nach Somanintoxikation in Mol/Kg x 10⁵, L_{D50}-Werte in Mol/Kg x 10⁵ , - bedeutet : Kein Wert ermittelt ,
^{*)} HY 3 , HY 4 , HY 6 , HY 13-15 in eigener Diplomarbeit beschrieben ,^{*)} HS 3 und HSS 5 aus Literatur entnommen ³²⁾ ,
 Fehlergrenze: 20-25 %

Ein Vergleich der Substanzpaare zeigt , daß in der Regel die 3-substituierten Isomere 23 a wirksamer als die 4-Isomeren sind . Eine Ausnahme bilden die beiden Substanzpaare mit tert. Butylgruppe HY 53/HY 52 und HY 15/HY 31 , bei denen es gerade umgekehrt ist . Es zeigte sich durch weiterführende Untersuchungen (vergl. Kap.5.) , daß die 4-substituierten Dipyridiniumsalze mit tert. Butylgruppe eine Sonderstellung einnehmen , und daher HY 53 und HY 15 eine Ausnahme bilden .

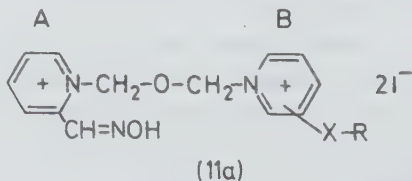
Daher konnte festgehalten werden : 1.) Ein lipophiler Rest kann die Wirksamkeit des Antidots verbessern (die Enzymadaptation), vergl. HY 49 und HSS 5 (Tabelle 5). 2.) Wenn der Substituent sich in 3-Stellung an Ring B befindet ist die Substanz wirksamer als die Salze bei denen er sich in 4-Stellung befindet. Bei der Untersuchung weiterer Substituenten sollten diese beiden Prinzipien weiter verfolgt werden .

2.2. Quartäre Salze aus Äthern des 3- und 4-Hydroxypyridins und ihre Eigenschaften als Somanantidote.

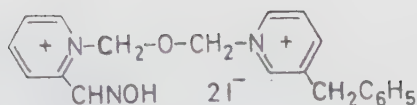
Nach der in Kap. 1.2. erläuterten Arbeitshypothese soll der Pyridiniumring mit dem Substituenten S die Anheftung des Moleküls 11 an die AChE ermöglichen oder verbessern , auf den eigentlichen Wirkmechanismus , für den ja die 2-Al-doxim-gruppe verantwortlich ist , keinen Einfluß haben .



Bei den wirksamen Oximäthern (Kap. 2.1.3.) setzte sich der Substituent aus einem Kohlenwasserstoffrest R und einer Gruppe X zusammen , die R mit dem Pyridiniumsystem verbindet .



X war eine elektronenreiche und nicht-bindende Elektronen tragende Ox -imino-methyl-gruppe ($-\text{CH}=\text{N}-\text{O}^-$) . Fehlt diese Gruppe X wie z.B. bei HGG 29 ⁵⁵ , so ist die Substanz als Somanantidot unwirksam .



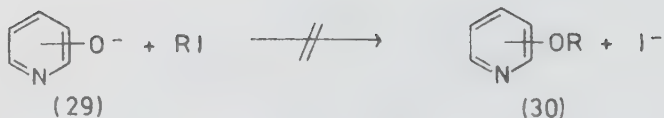
HGG 29

Daraus wurde gefolgert , daß ein lipophiler Rest allein nicht für gute Enzym Anpassung reicht , sondern nur in Verbindung mit einer Gruppe X , die sich zwischen Pyridiniumring und Kohlenwasserstoffrest befindet . X könnte nach den bisherigen Erfahrungen strukturell in folgenden Parametern variiert werden : Besitz von Atomen mit nicht-bindenden Elektronenpaaren , Besitz von π -Elektronen und Fähigkeit zur Ausbildung von H-Brücken als Donor oder Acceptor . Da dies alles für eine optimale Anheftung des Moleküls an die AChE wichtig sein könnte , sollte im weiteren Verlauf der Untersuchungen eine Vielzahl möglicher Gruppen überprüft werden , um systematisch die Gruppe X zu ermitteln , die die optimalste Elektronenverteilung besitzt .

Zunächst sollte X eine Gruppe sein , die nur nicht-bindende Elektronen besitzt . Dies ließ sich z.B. mit Pyridyl-äthern ($X = -\text{O}-$) verwirklichen . Da die dafür benötigten Ausgangsverbindungen nicht käuflich zu erwerben waren , begannen die Untersuchungen mit ihrer Synthese .

2.2.1. Darstellung und Quaternierung von 3- und 4-Methoxypyridin .

Eine den Pyridin-aldoxim -äthern analoge Synthese aus dem Anion des Hydroxypyridins 29 und einem Alkylierungsmittel gelingt nicht ^{72,73}).



Es findet hauptsächlich Reaktion am Pyridinstickstoff-atom statt. Zu den gewünschten Produkten gelangt man durch Substitution eines Halogenatoms z.B. Chlor durch die Alkoxygruppe R-O^- (74,75).

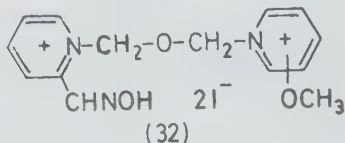


Analog einer Literaturvorschrift gelang die Darstellung von 4-Methoxy-pyridin aus 4-Chlor-pyridin und methanolischer Natriummethanolat-Lösung.

3-Methoxy-pyridin wurde durch veräthern von 3-Hydroxy-pyridin (29a) mit Diazomethan synthetisiert (73).



Beide Substanzen ließen sich mit Z-2-I zu 32 quaternieren.



Nach Testung der Substanzen 32 ergab sich folgendes:

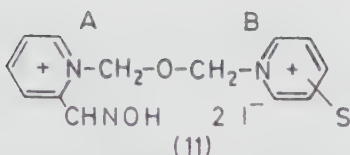


Tabelle 7a

Substituent S	Stellung	Codename	E _{D50}
Hydroxy	3	HL 12 [*]	14,80
Methoxy	3	HY 25	7,58
Methoxy	4	HY 30	2,92

Anion: Cl⁻

Tabelle 7a : E_{D50}- Werte in Mol/Kg x 10⁵ nach Testung von Substanzen des Typs 11 . * Ergebnis aus dem Arbeitskreis 50) .

Ein Vergleich von HL 12 und HY 25 zeigt , daß sich auch hier ein lipophiler Rest günstig auswirkt , größere Reste, also wie z.B. eine Phenoxy-oder Benzyloxy-gruppe, zu wirksameren Antidoten führen sollten. Eine befriedigende Erklärung, warum im Gegensatz zu den Oximäthern (Kap. 2.1.3.) in diesem Falle das 4-substituierte Derivat (HY 30) besser als das 3-substituierte (HY25) ist , konnte nicht gefunden werden . Möglicherweise spielen hier Effekte im Tierexperiment eine Rolle wie z.B. Eigentoxizität , Verteilung im Organismus , Löslichkeit oder Ausscheidung .

2.2.2. Darstellung und Quaternierung von 3-Phenoxy- und 3-Benzyloxy-pyridin .

Beide Substanzen ließen sich nach Literaturvorschriften synthetisieren . 3-Phenoxy-pyridin (34) kann man in einer Ullmannreaktion aus 3-Hydroxypyridin (29 b) , Brombenzol und Kupferbronze oder basischem Kupfercarbonat ⁷⁶⁾ gewinnen .



Über den Mechanismus werden die verschiedensten Vermutungen geäußert : Radikale ^{77a)}, Komplexe mit Kupfer als Zentralatom ^{77b)} und Kupfer-I-phenolate ⁷⁸⁾ werden als Zwischenstufen postuliert .

3-Benzoyloxy-pyridin (36) wurde durch O-Benzylierung von 29a mit 35 erhalten ⁷⁹⁾, ein in mehreren Varianten bekanntes Reaktionsprinzip ⁸⁰⁾.



Quaternierung von 34 und 36 ergab die Testsubstanzen HY 74 und HY 76 .

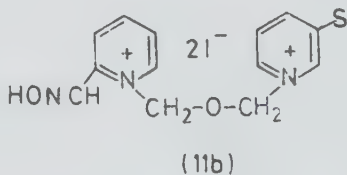


Tabelle 7b

S	E _{D50}	Codename
Hydroxy	14,80	HL 12 *)
Methoxy	7,58	HY 25
Phenoxy	4,36	HY 74
Benzoyloxy	2,64	HY 76
Benzyl	-	HGG 29 *)

- bedeutet nicht wirksam

Tabelle 7b : E_{D50} - Werte in Mol/Kg x 10⁵ von Substanzen des Typs 11b nach Somanintoxikation . * Ergebnisse aus dem Arbeitskreis .

Die Zusammenstellung der Werte in Tabelle 7b bestätigt das erwartete Ergebnis ; ein größerer lipophiler Rest verbessert die Anpassung an die AChE und somit die Wirksamkeit . Ein Vergleich der beiden sterisch ähnlichen Präparate HY 74 und HGG 29 zeigt , daß sich eine elektronenreiche Gruppe X zwischen Pyridiniumring und lipophilem Rest befinden muß . Weitere Variationen von -X- sollten daher folgen .

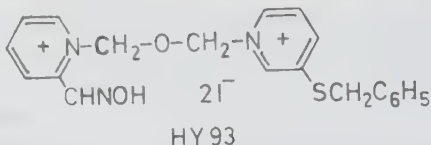
2.3. Quartäre Salze mit den Strukturelementen : Pyridyl-(3)-benzyl-thioäther, Pyridyl-(3)-benzylsulfon und Pyridyl-(3)-benzyl-sulfoxid .

2.3.1. Darstellung und Quaternisierung von Pyridyl-(3)-benzylthioäther .

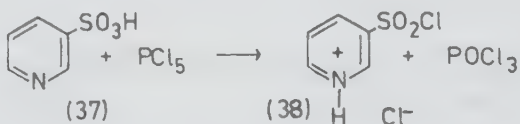
Nicht-bindende Elektronen des Antidots können auf Grund ihrer Elektronendonoreigenschaften mit der Enzymoberfläche in Wechselwirkung treten ⁸¹⁾. Wenn dies auch in diesem speziellen Fall für die AChE gilt , so sollten Schwefelatome , die leichter polarisierbar sind und daher größere Elektronendonoreigenschaften als Sauerstoffatome haben , zu einer besseren Wechselwirkung des Antidotes mit der AChE führen . Bessere Wechselwirkung bedeutet aber bessere Anheftung der Substanz an die AChE , wodurch die von der AChE katalysierte Reaktion des Antidots mit Soman begünstigt wird (vergl. Kap. 1.2.). Dies wiederum müßte sich in einem niedrigeren E_{50} - Wert ausdrücken ; das heißt : Der gewünschte Effekt , das Überleben von 50 % der Versuchstiere wird schon mit einer kleineren Antidotkonzentration erreicht .

Ob Schwefelatome des Antidotmoleküls wirklich zur Verbesserung der Enzymanpassung beitragen , galt es mit HY 93 , dem

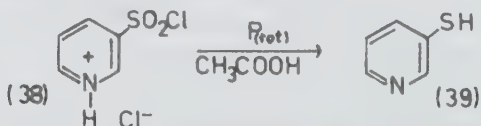
Thioanalogon von HY 76 zu überprüfen .



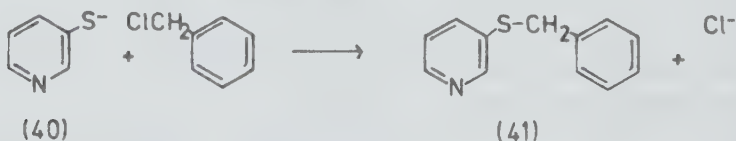
Die dafür benötigte Ausgangsverbindung 3-Benzyl-thio-pyridin (41) war nicht bekannt , ließ sich aber nach Analogvorschriften synthetisieren ⁸²⁾. Pyridin-3-sulfonsäure (37) wird mit Phosphorpentachlorid in das Sulfochlorid 38 überführt ,



das dann mit rotem Phosphor in Essigsäure als Solvens zum Thiol 39 reduziert wird .



Nach Herstellung des Mercaptids 40 in äthanolischer Natriumäthanolatlösung , gelingt die S-Alkylierung mit Benzylchlorid in 76 proz. Ausbeute .

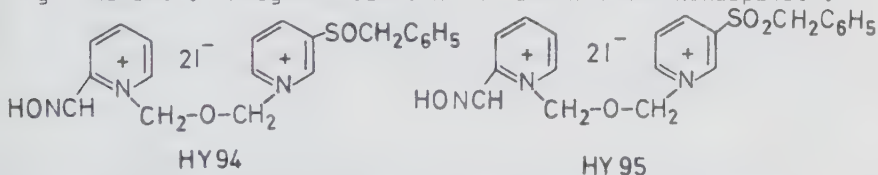


Nach Quaternierung mit Z-2-I ließ sich HY 93 in 96 proz. Ausbeute erhalten . Die Testung der Substanz nach Somanintoxikation bestätigte das Konzept , unter dem die Substanz

synthetisiert worden war : HY 93 mit einer E_{D50} von 1,95 ist besser als HY 76, das Sauerstoffanaloge, mit einer E_{D50} von 2,64 (vergl. Tab. 7b, S. 42).

2.3.2. Darstellung und Quaternierung von Pyridyl-(3)-benzylsulfon und Pyridyl-(3)-benzylsulfoxid.

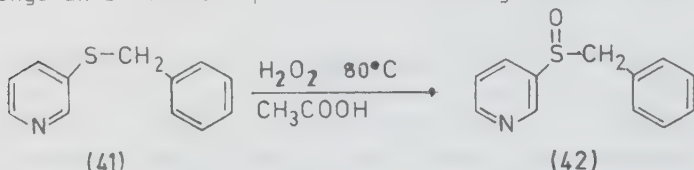
Wenn, wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, die Elektronendoneigenschaft der Thioäthergruppe die Anheftung an die AChE verbessert, müßte ein Derivat des Thioäthers mit geringerer Elektronendoneigenschaft die Anheftung verschlechtern, also weniger wirksam sein und einen höheren E_{D50} -Wert im Tierversuch liefern. Eine Sulfoxid-gruppe anstelle der Thioäther-gruppierung sollte die Wirksamkeit einer Substanz verschlechtern, eine Sulfon-gruppe möglicherweise zu Unwirksamkeit führen, wenn ausschließlich diese Eigenschaft (Elektronendonatorwirkung) für die Enzymanpassung ausschlaggebend ist. Folgende Substanzen wurden daher konzipiert:



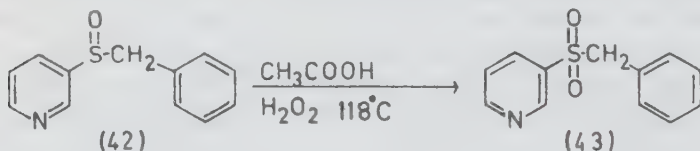
Das Problem bestand zuerst einmal darin, die Ausgangssubstanzen zu synthetisieren, die beide noch nicht bekannt waren. Bei der üblichen Darstellung von Sulfoxiden und Sulfonen durch Oxidation der Thioäther mit Persäuren⁸³⁾ war im Falle von Pyridinderivaten auch mit N-Oxid-Bildung⁸⁴⁾ zu rechnen.

2-Benzylthio-pyridin war von E.SHOW et al.⁸⁵⁾ mit Perbenzoesäure zum Sulfoxid oxidiert worden. Das Schwefelatom läßt sich leichter als das Pyridin-N-Atom oxidieren.

In eigenen Versuchen wurde dies auch für das 3-Isomere bestätigt . Oxidation von 41 zu 42 gelang mit äquimolarer Menge an Wasserstoffperoxid in Eisessig bei 80°C .



In siedendem Eisessig gelang unter sonst gleichen Bedingungen die Oxidation des Sulfoxids 42 zum Sulfon 43 .



Die Reinheit beider Substanzen konnte dünnschichtchromatographisch , die Identität elementaranalytisch , IR- und ¹H-NMR- spektroskopisch überprüft werden (vergl. S. 140-1). Quaternierung mit Z-2-I führte zu HY 94 und HY 95 ; die erhaltenen Testergebnisse dieser beiden Verbindungen sind in Tabelle 8 zusammengestellt .

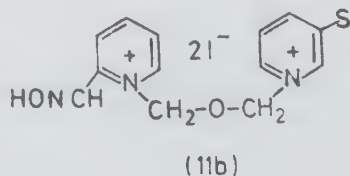
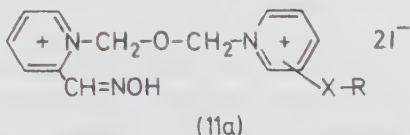


Tabelle 8

S	Coden.	E ₀₅₀
Benzyl-oxy	HY 76	2,64
Benzyl-thio	HY 93	1,95
Benzyl-sulfinyl	HY 94	2,74
Benzyl-sulfonyl	HY 95	1,72

Tabelle 8 : E₀₅₀-Werte in Mol/Kg x 10, nach Soman-intoxikation, von Substanzen der Formel 11b .

Mit der pharmakologischen Testung von HY 93 , HY 94 und HY 95 sollte die Frage beantwortet werden , ob neben dem in Kap. 2.1.3. nachgewiesenen Einfluß des lipophilen Restes R auch nichtbindende Elektronen der Gruppe X die Anheftung von 11a an die AChE fördern .



Dies konnte nicht bestätigt werden , da HY 95 mit der geringsten Elektronendichte am Schwefelatom von allen vier Substanzen aus Tabelle 8 am wirksamsten ist ; der Einfluß von nichtbindenden Elektronen also nicht signifikant ist .

Daher war es notwendig durch systematische Variation der Gruppe X des Antidotmoleküls die für eine Anheftung an die AChE günstigste Elektronenverteilung zu ermitteln . Das Optimum an Anpassung hätte dann ein Maximum an Schutz der AChE vor Phosphonylierung durch Soman zur Folge , da das Antidot, durch die AChE katalysiert, mit dem Soman reagieren kann (vergl. Kap. 1.2.).

2.4. Di quartäre Pyridiniumsalze mit Substituenten , die Atomgruppen mit polarisierbaren π -Elektronen besitzen.
Darstellung und Möglichkeiten der Verwendung als Somanantidote .

Im Verlauf der bisherigen Untersuchungen waren schon einige Substanzen als Somanantidote getestet worden , die eine Gruppe (X) mit π -Elektronen hatten, z.B. quartäre Oximäther und HY 94 und HY 95. Daher sollte nun ermittelt werden , welches π - Elektronensystem die für die Enzymanheftung optimalste Elektronenverteilung besitzt . Dies ließ sich nur durch Testung

von Substanzen ermitteln, die sich in der Polarisierbarkeit und (oder) Polarität ihrer π -Bindungen unterscheiden. Folgende charakteristische Atomgruppen kamen dabei in Betracht:

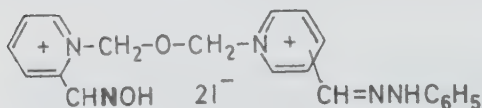


Vorerst sollte nur eine geringe Zahl von Antidoten 11 mit jeweils einem der vier Strukturmerkmale dargestellt werden, um nach Auswertung der pharmakologischen Testergebnisse, weitere Vertreter mit den optimalen Strukturelementen konzipieren und damit die Hypothese (Kap. 1.2.) bestätigen zu können.

2.4.1. Darstellung und Quaternierung von Pyridin-(3)-und Pyridin-(4)-aldehyd-phenylhydrazon.

HY 63 und HY 106 besitzen das charakteristische Strukturelement A:

HY 63 : 3-Stellung
HY 106: 4-Stellung



Das gleiche Strukturelement A besitzen auch die analogen Oximäther (Kap. 2.1.2.), die deshalb mit den beiden Phenylhydrazonen (HY 63 u. HY 106) bezüglich ihrer Somanantidotwirkung besonders gut verglichen werden können.

Die für die Synthese von HY 63 und HY 106 benötigten Ausgangsverbindungen 44a u. b waren bekannt ^{86,87)},

und ließen sich nach dem üblichen Verfahren aus Pyridinaldehyd und Phenylhydrazin herstellen .

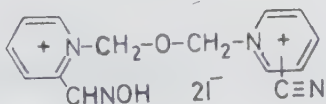


Nach Quaternierung mit Z-2-I resultierten die gewünschten Verbindungen ; die nach Testung gegen Soman ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 9 (S.59) zusammengestellt .

2.4.2. Quaternierung von 3- und 4-Cyan-pyridin.

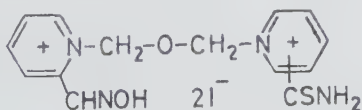
Ein Antidot mit Strukturelement B (Nitrilgruppe) ließ sich durch Quaternierung von 3- oder 4-Cyanpyridin mit Z-2-I gewinnen. Es resultierten bei diesen Reaktionen HY 35 und HY 36 . (Testergebnisse Tab. 9, S.59)

HY 35 : 3-Stellung
HY 36 : 4-Stellung



2.4.3. Darstellung und Quaternierung von Pyridin-thioamiden.

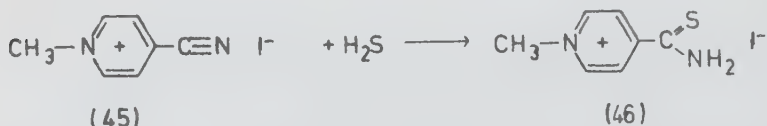
Strukturelement C besitzen Thiocarbonsäureamide . Geplant wurde die Synthese von HY 26 und HY 27 deshalb , weil beide Antidote mit den schon früher im Arbeitskreis dargestellten und pharmakologisch gut untersuchten Sauerstoffanaloga HI 6 und HS 6 unmittelbar verglichen werden können .



HY 26 : 3-Stellung
HY 27 : 4-Stellung

Vor allem wegen dieser guten Vergleichbarkeit wurde der Synthese von HY 26 und HY 27 der Vorzug vor allen anderen denkbaren Möglichkeiten gegeben, das Strukturelement C in das Antidotmolekül 11 einzubauen.

Zur Gewinnung von HY 26 und HY 27 mußten Nicotin- und Isonicotinsäurethioamid mit Z-2-I quaterniert werden, eine bei diesen Substanzen problematische Reaktion. Quaternierung von Pyridinthioamiden führt teilweise zu S-Alkylierung^{88,89)}. Die Darstellung von Isonicotinsäure-thioamid-methoiodid (46) gelingt durch Umsetzung von 4-Cyanpyridin-methoiodid (45) mit Schwefelwasserstoff⁹⁰⁾.



Im eigenen Arbeitskreis gelang es I. STARK⁹¹⁾ 46 durch Quaternierung von Isonicotinsäurethioamid(43) mit Methyliodid herzustellen.

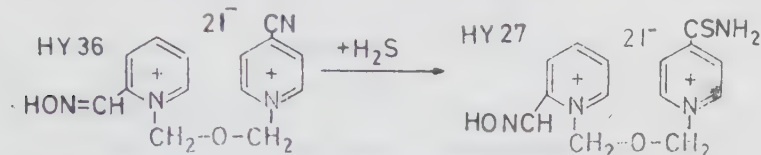


Die beiden auf verschiedenen Wegen synthetisierten Substanzen 42 sind identisch, was auch durch eigene Versuche bestätigt werden konnte.

Daher schien es sinnvoll zu sein, HY 26 und HY 27 direkt durch Quaternierung von Pyridinthioamid mit Z-2-I zu gewinnen. Beide so erhaltenen Substanzen zeigen im ¹H-NMR-Spektrum (vergl. S. 145) für die Methylengruppen Signale

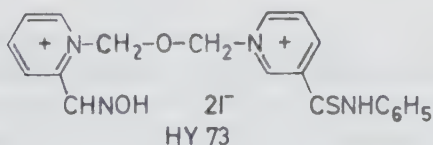
deren chemische Verschiebungen die für diquartäre Pyridiniumverbindungen dieses Typs zu erwartenden Werte haben.

Ein weiterer Strukturbeweis gelang dadurch, daß in wässriger Lösung HY 36 durch Schwefelwasserstoff-Anlagerung in HY 27 übergeführt werden konnte.



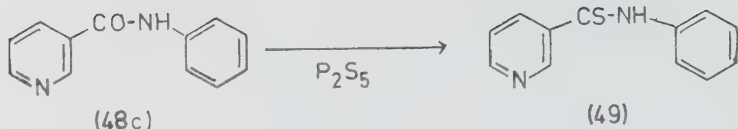
Die physikalischen Daten der beiden auf verschiedene Weise gewonnenen Verbindungen sind identisch. HY 35, das 3-Isomere, ließ sich unter den gleichen Bedingungen nicht zu HY 26 umsetzen. Quaterniertes 3-Cyanpyridin nach Literaturvorschriften^{92,93)} in quaterniertes Thioamid zu überführen mißlang ebenso. Unter 0°C fand keine Reaktion statt, höhere Temperaturen führten zum Erhalt einer teerigen Masse.

Da ein lipophiler Rest sich für Wirksamkeit eines Soman-antidots als günstig erwiesen hatte (Kap. 2.1.3.), wurde eine entsprechende Substanz auch in der Thioamidreihe hergestellt.



HY 73 besitzt statt eines H-Atoms an der Carbonamidgruppe wie HY 26, einen lipophilen Phenylring. Dies sollte verglichen mit HY 26 zur Wirkungssteigerung führen.

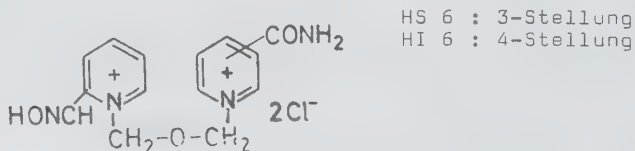
Das für die Synthese von HY 73 benötigte Thioanilid 49 war bekannt, und ließ sich aus 48 $\leq$ und Diphosphor-pentasulfid in Pyridin als Solvens synthetisieren⁹⁴⁾.



Quaternierung von 49 mit Z-2-I führte zum gewünschten Produkt HY 73 . (pharm. Ergebn. in Tabelle 9 S. 59)

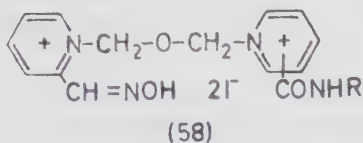
2.4.4. Darstellung und Quaternierung von N-substituierten und N,N-disubstituierten Amiden der Pyridincarbonsäuren .

Substanzen mit dem Strukturelement D (>C=O) waren im Arbeitskreis schon früher hergestellt und als Somanantidote getestet worden .



Beispiele dafür sind HI 6 und HS 6 , deren Wirksamkeit aber von quartären Oximäthern (Tabelle 5 und 6 , S.36 u. S.37) übertroffen wird . Nach dem in Kap. 2.1.3. erläuterten Prinzip erhöhen lipophile Substituenten die Wirksamkeit der Substanz als Somanantidot . Konsequenterweise mußten daher zur Ermittlung der optimalen Elektronenverteilung der Atomgruppe (X) aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit mit den eigenen bisher synthetisierten Substanzen auch in Antidoten mit dem Strukturelement D lipophile Reste eingebaut werden .

Daher wurden Substanzen synthetisiert , bei denen,ver-
glichen mit HI 6 und HS 6,ein oder zwei Wasserstoffatome
der Carbonamidgruppe durch Kohlenwasserstoffreste ersetzt
sind .



Vom Typ 58 wurden vorerst 4 quartäre Salze herge-
stellt mit tert. Butyl-Rest oder Phenylgruppe .

Stellung	R	Codename
3	tert. Butyl	HY 44
4	tert. Butyl	HY 58
3	Phenyl	HY 37
4	Phenyl	HY 42

Die dafür benötigten Ausgangssubstanzen waren bis auf
Isonicotinsäure-tert.butyl-amid(48 b) bekannt. Ein Ver-
such , aus Nicotin- oder Isonicotinsäureestern und den
entsprechenden Aminen die Amide herzustellen , schlug
fehl .



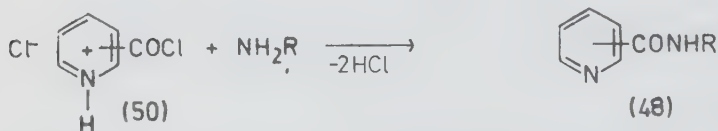
Nach 24 stg. Refluxieren der beiden Komponenten,Ester
und Amin , konnten nur die Ausgangssubstanzen quantitativ
zurückgewonnen werden ; die gewünschten Produkte hatten sich
nicht gebildet .

Daher war es nötig , statt der Ester die reaktiveren Säu-

rechloride für die Synthese einzusetzen . Aus Pyridin-carbonsäure läßt sich mit Thionylchlorid das Hydrochlorid des Säurechlorids herstellen ,



und sich dann mit dem Amin zum Amid umsetzen .



Der dabei frei werdende Chlorwasserstoff kann entweder durch Überschüssiges Amin oder Pyridin gebunden werden . Die Ausbeuten sind zufriedenstellend und betrugen jeweils :

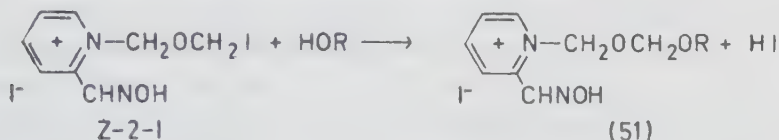
	Stellung	R	Ausb.
<u>48_a</u>	3	tert. Butyl	59 %
<u>48_b</u>	4	tert. Butyl	59 %
<u>48_c</u>	3	Phenyl	93 %
<u>48_d</u>	4	Phenyl	88 %

Die so erhaltenen Amide ließen sich mit Z-2-I zu den gewünschten Zielverbindungen umsetzen . Dabei bereitete die Quaternierung von 48_a in dem üblicherweise verwandten Lösungsmittel Aceton unerwartete Schwierigkeiten . Aus der Lösung fiel das Dipyridiniumiodid als Öl aus , das erst nach Überführen in wässriger Lösung in das Dipерchlorat kristallisierte .

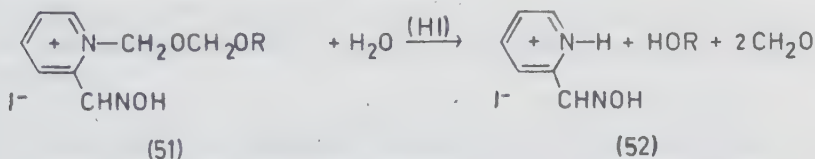
Da bei der Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen möglicherweise auch der Einfluß der Anionen berücksichtigt

werden muß , sollten alle Salze als Iodide getestet werden . Es mußte daher ein Reaktionsmedium gefunden werden , aus dem das Diiodid von HY 44 als kristalline Substanz ausfällt . Zusätzlich muß das Solvens noch die Eigenschaft haben , Natriumiodid zu lösen , damit ein Austausch des homöopolar gebundenen Chlors von Z-2-Cl gegen Iod stattfinden kann .

Natriumiodid löst sich gut in protischen Lösungsmitteln wie Wasser und Alkohol , die aber wegen folgender zu erwartender Nebenreaktionen nicht geeignet waren .



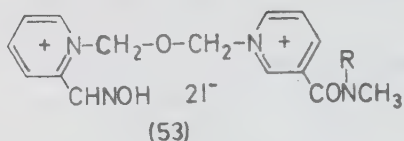
Iodwasserstoffsäure kann bei Anwesenheit von Wasserspuren durch Katalyse zersetzend wirken .



Zudem bildet die zu quaternierende Pyridinbase mit Iodwasserstoffsäure ein Hydroiodid und wird auf diese Weise der gewünschten Quaternierung entzogen.

Benötigt wurde ein Natriumiodid lösendes aprotisches Solvens wie Aceton . Einzig geeignet ¹³⁷⁾ war Acetonitril , in dem sich Z-2-I aus Z-2-Cl mit Natriumiodid herstellen und auch mit 48a zum kristallinen Diiodid umsetzen läßt .

Vom Typ 53 wurden zwei diquartäre Salze mit R = Phenyl (HY 65) und R = tert. Butyl (HY 70) synthetisiert .

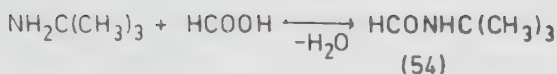


Diese beiden Antidote unterscheiden sich von ihren Vergleichs-
substanzen HY 37 und HY 44 (vergl. S.54) nur dadurch , daß
statt mit einem H-Atom der Carbonamidstickstoff mit einer
Methylgruppe verbunden ist . Da beide (HY 65 und HY 70)
keine H-Atome besitzen , die als H-Brückendonatoren fungieren
können , konnte mit ihnen überprüft werden (durch Vergleich
mit HY 37 und HY 44) , ob die Fähigkeit , Wasserstoffbrücken-
bindungen auszubilden , auf Wirksamkeit als Somanantidot einen
Einfluß hat .

Die für die Synthese benötigten Nicotinamide ließen sich
nach dem üblichen Verfahren (vergl. S.54) herstellen .

N-Methyl-nicotinsäureanilid wurde nach Destillation als gelb-
liches Öl erhalten , das erst nach 5 monatigem Stehenlassen
bei -20°C kristallisierte . Nach vollständiger Kristallisation
ließ es sich aus einem Petroläther-Toluolgemisch umkristalli-
sieren. Das analysenreine Produkt hatte einen Schmelzpunkt von
 $37-38^{\circ}\text{C}$.

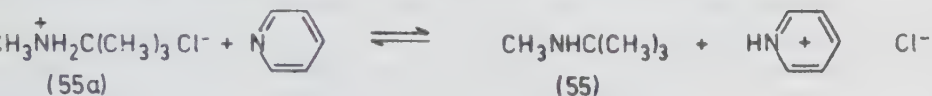
Das für die Synthese von N-Methyl-N-tert.butyl-nicotinamid
(56) benötigte Amin 55 ließ sich nach bekanntem Verfahren ⁹⁵⁾
herstellen . Tert.-Butylamin wird mit konzentrierter Ameisen-
säure formyliert und das dabei entstehende Wasser mit Benzol
aus der Reaktionsmischung geschleppt.



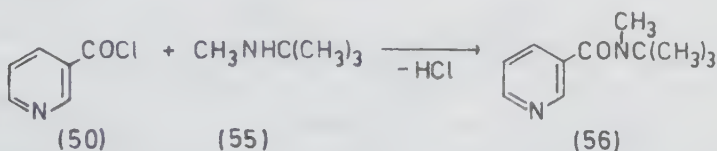
Anschließend wurde 54 mit Lithiumalanat zu 55 reduziert .



Das bei der Aufarbeitung anfallende Hydrochlorid 55a, wurde direkt zur Synthese von 56 eingesetzt .

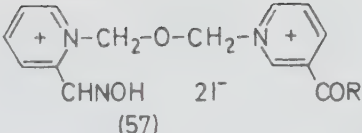


Durch das Solvens Pyridin wird 55a im Gleichgewicht zu 55 deprotoniert , das dann mit Nicotinoylchlorid zu 56 acyliert werden kann .



Quaternierung der beiden Nicotinamide mit Z-2-I führte zum Erhalt von HY 65 und HY 70 .

Vom Typ 57 wurden folgende Antidote synthetisiert :

R	Codename	
Di-ethyl-amino	HY 20	 (57)
Morpholino	HY 45	
Di-cyclohexyl-amino	HY 78	
Di-phenyl-amino	HY 84	

Die vier Substanzen ließen sich völlig analog zu den bisher in dieser Arbeit beschriebenen quartären Pyridin-carbonsäureamiden gewinnen .

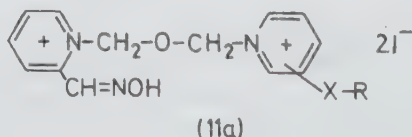
2.4.5. Auswertung der pharmakologischen Testergebnisse .

Alle in Kap. 2.4.1. bis 2.4.4. beschriebenen Antidote besitzen eines der vier Mehrfachbindungssysteme A,B,C oder D .



Mit ihnen sollte die für eine optimale Enzymanpassung notwendige Elektronenverteilung der Gruppe X gesucht werden

(vergl. S. 47).



Optimale Enzymanpassung von 11a bedeutet optimale Reaktionsmöglichkeit des Antidots 11a mit dem gleichzeitig an die AChE fixierten Soman (vergl. 1.2.) . Zusätzlich begünstigt die Enzymanpassung von 11a ein lipophiler Rest (vergl. 2.1.3.).

Ein weiterer möglicher Faktor , der die Affinität des Antidots zur AChE bestimmen könnte , ist die Fähigkeit mit der Enzymoberfläche durch H-Brückenbindung in Wechselwirkung zu treten , wenn 11a dazu in der Lage ist und das Enzym eine dem Antidot benachbart gelegene Atomgruppe hat , die als H-Brücken-acceptor

fungieren kann . Auch dies galt es mit den in Kap. 2.4. beschriebenen Antidot zu überprüfen .

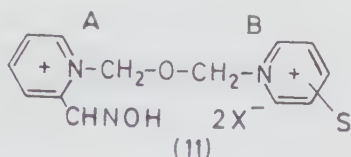


Tabelle 9

S	Stell- lung	π -Bin- dungstyp	Code- name	E_{D50} Mol ₅ /Kg x10 ⁵
Benzyl-oximino-methyl	3	A(C=N-)	HY 24	1,46
Benzyl-oximino-methyl	4	A(C=N-)	HY 23	2,01
Phenyl-hydrazono-methyl	3	A(C=N-)	HY 63	5,82
Phenyl-hydrazono-methyl	4	A(C=N-)	HY 106	-
Cyano	3	B(C≡N)	HY 35	12,00
Cyano	4	B(C≡N)	HY 36	10,40
Thio-carbamoyl	3	C(C=S)	HY 26	0,76
Thio-carbamoyl	4	C(C=S)	HY 27	2,43
N-Phenyl-thio-carbamoyl	3	C(C=S)	HY 73	0,53
N-tert. Butyl-carbamoyl	3	D(C=O)	HY 44	0,66
	4	D(C=O)	HY 58	2,55
N-Phenyl-carbamoyl	3	D(C=O)	HY 37	0,45
N-Phenyl-carbamoyl	4	D(C=O)	HY 42	4,14
N-Methyl-N-tert. butyl- carbamoyl	3	D(C=O)	HY 70	1,44
N-Methyl-N-phenyl- carbamoyl	3	D(C=O)	HY 65	4,54
N,N-Diethyl-carbamoyl	3	D(C=O)	HY 20	3,46
Morpholino-carbonyl	3	D(C=O)	HY 45	7,93
N,N-Dicyclohexyl- carbamoyl	3	D(C=O)	HY 78	-
N,N-Diphenyl-carbamoyl	3	D(C=O)	HY 84	0,18

Tabelle 9 : E_{D50} -Werte nach Somanintoxikation von Antidot des Typs 11 in Abhängigkeit vom Substituenten S und dem π -Bindungstyp (A, B, C oder D) . - bedeutet : wirkungslos
Fehlergrenze : 20-25 %

Aus Tabelle 9 ist zu entnehmen :

1.) Befindet sich der Substituent S in 3-Stellung , so ist die Substanz als Somanantidot bis auf eine Ausnahme (HY 35/HY 36) besser als wenn der Substituent sich in 4-Stellung befindet .

2.) Optimal sind nur die π -Elektronensysteme C und D , denn Antidote mit diesen Doppelbindungssystemen ergeben nach pharmakologischer Testung gegen Soman die niedrigsten bisher im Arbeitskreis erzielten E_{D50} -Werte . Folgende 5 Substanzen haben sich als besonders wirksam erwiesen :

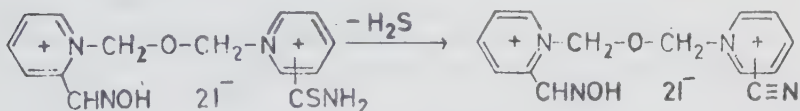
HY 26 und HY 73 (C) ; HY 44 , HY 37 und HY 84 (D) ($E_{D50} < 1$)

3.) Von diesen 5 Antidoten sind 4 (HY 26, HY 73 , HY 44 und HY 37) in der Lage , mit dem H-Atom ihrer Carbonamidgruppe als H-Brückendonator zu wirken , und auf diese Weise mit der Enzymoberfläche der AChE in Wechselwirkung zu treten . HY 84 jedoch , die gegen Soman wirksamste Substanz , ist dazu nicht in der Lage , da ihr als N,N-disubstituiertes Carbonamid ein solches H-Atom fehlt . Da sie aber auf Grund ihrer Wirksamkeit gut an das Enzym angepaßt sein muß , damit eine durch die AChE katalysierte Reaktion zwischen Antidot und Soman stattfinden kann , spielen Wasserstoff-Brückenbindungen bei der Anheftung des Antidots an die AChE doch nicht die entscheidende Rolle . Anderenfalls wäre bei HY 84 kein so niedriger E_{D50} -Wert ermittelt worden .

4.) Das Prinzip , daß lipophile Reste einen günstigen Einfluß auf die Wirksamkeit des Antidots haben , kann auch mit Substanzen belegt werden , deren Testergebnisse in Tabelle 9 zusammengestellt sind . HY 73 mit lipophilem Phenylrest hat einen niedrigeren E_{D50} -Wert (0,53) als HY 26 (0,76) ; HY 37 und HY 44 besitzen beide einen Kohlenwasserstoffrest und sind damit deutlich wirksamer als HS 6 (Vergl. Tab. 1, S.14).

Die Testergebnisse , die in Tabelle 9 zusammengestellt sind , waren Ausgangspunkt zu weiteren Überlegungen über die Wirkungsweise von Somanantidotem . Die gute Wirksamkeit der Thioamide (z.B. HY 26) war Anlaß für die Frage , ob z.B. HY 26 selbst die wirksame Substanz oder eine durch Umwandlung im Organismus (Metabolismus) aus HY 26 entstandene Substanz die wirksame ist .

Thioamide spalten leicht Schwefelwasserstoff ab ⁹⁶⁾ und gehen dabei in Nitrile über . Nach Zugabe von Silbernitrat-Lösung zu einer wässrigen Lösung von HY 26 oder HY 27 fällt sehr bald schwarzes Silbersulfid . Es besteht also die Möglichkeit , daß beide Substanzen auch in vivo Schwefelwasserstoff abspalten und die entstehenden Nitrile HY 35 oder HY 36 die eigentlich wirksamen Substanzen sind .



Da aber HY 35 und HY 36 als Antidote bei einer Somanintoxikation weit weniger wirksam sind als HY 26 und HY 27 , scheiden sie als wirksame Metaboliten aus . (S. Tab. 9)

Prinzipiell wäre es nicht auszuschließen , daß Metaboliten der applizierten Antidote die eigentlich wirksamen Substanzen sind . Aber dies ist aus folgenden Gründen unwahrscheinlich : Da Metabolisierung nicht sehr schnell erfolgt , ~~braucht es~~ meßbare Zeit , bis eine ausreichende Konzentration an wirksamen Metaboliten vorhanden ist . Die Wirkung des Antidots aber setzt sofort nach Gabe ein . Genauere pharmakologische Untersuchungen von Antidotem des Freiburger Arbeitskreises zeigten , daß der maximale Effekt

sofort eintritt ⁹⁷⁾ und mit Ausscheiden der Substanz geringer wird. Untersuchungen an di-quartären Pyridiniumverbindungen wie Toxogonin (vergl. S.9) ergaben, daß diese zu 90 Prozent unverändert aus dem Harn isoliert werden können ¹²¹⁾, also keine Umwandlung stattgefunden hat. Daher darf man annehmen, daß die applizierten Antidote die Substanzen sind, die auch an der AChE die gewünschte Reaktion, Beseitigung des Somans, hervorrufen.

Bezüglich ihrer Soman-Antidotwirkung konnten 5 der in Tabelle 9 zusammengestellten Substanzen als gut bezeichnet werden. Hinsichtlich ihrer praktischen Verwendbarkeit war außer einem niedrigen E_{D50} - Wert ein großer therapeutischer Index T_i notwendig.

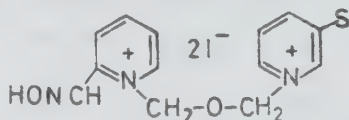


Tabelle 10

(11b)

S	Code-name	E_{D50}	L_{D50}	T_i
Carbamoyl	HS 6	3,20	96,10	30,0
Thio-carbamoyl	HY 26	0,76	19,26	25,3
N-Phenyl-thio-carbamoyl	HY 73	0,53	26,00	49,1
N-Phenyl-carbamoyl	HY 37	0,45	27,80	61,8
N-tert. Butyl-carbamoyl	HY 44	0,66	92,30	139,8
N,N-Diphenyl-carbamoyl	HY 84	0,18	15,30	85,0
N,N-Dicyclohexyl-carbamoyl	HY 78	-	9,94	-

Tabelle 10: E_{D50} -Werte nach Somanintoxikation von Antidot des Typs 11b. E_{D50} und L_{D50} in Mol/kg $\times 10^5$. Fehlergrenze: 20-25 %. - bedeutet wirkungslos.

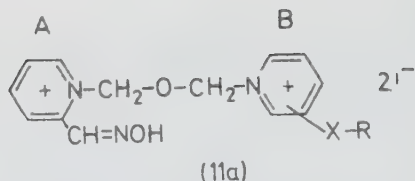
Deutlich wird , daß die beiden Thioamide auf Grund ihrer relativ großen Eigentoxizität einen vergleichsweise kleinen therapeutischen Index besitzen , für die praktische Anwendung daher kaum in Frage kommen . Die N,N-disubstituierten Carbonamide HY 84 und HY 78 sind ebenfalls sehr toxisch . Diese Tatsache ist vielleicht ein Grund dafür , daß HY 78 wirkungslos ist . HY 78 wirkt möglicherweise erst in so hohen Dosen , daß die Eigentoxizität der Substanz für den Tod der Versuchstiere verantwortlich wird . Eine ED_{50} ist daher nicht einstellbar.

Die wirksamste Substanz von allen ist HY 44 mit einem $T_i > 100$, ein bis zu dem Zeitpunkt noch nie erreichter therapeutischer Index eines Somanantidots . Da ein praktischer Einsatz von HY 44 möglich erschien , sollten weitere intensive pharmakologische Prüfungen anderer Arbeitskreise folgen . Dem stand aber die schlechte Löslichkeit von HY 44 Diiodid (0,5 g in 20 ml Wasser) entgegen . Für einen Einsatz beim Menschen benötigt man mindestens 0,6 g , die sich in 2 ml lösen müssen ⁹⁸⁾

Das Diiodid ließ sich durch Anionenaustausch in das kristalline HY 44 Dichlorid überführen , das sich nicht nur gut in Wasser (ca. 1g in 2ml) sondern auch in anderen Lösungsmitteln, wie z.B. Äthanol, besser als das Diiodid löst . Damit war auch das Problem der Löslichkeit von Antidoten in für die therapeutische Anwendung geeigneten Solventien für die hier beschriebenen Beispiele prinzipiell geklärt .

2.5. Bestätigung der für ein wirksames Somanantidot als wichtig ermittelten Strukturparameter anhand weiterer Beispiele .

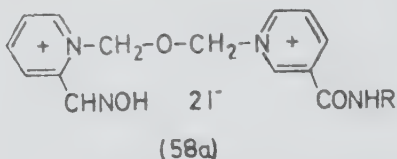
Weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun , zu bestätigen , daß eine Substanz mit der Struktur 11a grundsätzlich als Somanantidot verwendbar ist .



X ist eine Atomgruppe , die eine Carbonylgruppe enthält ,
R ein lipophiler Rest .

2.5.1. Darstellung und Quaternierung von N-substituierten
Pyridin-(3)-carbonamiden . Wirksamkeit der erhal-
tenen quartären Salze als Somanantidote .

Die beiden wichtigen Strukturmerkmale(X und R) besitzen
Substanzen folgenden Typs .



Bei der Konzeption von 58 wurde zusätzlich berücksichtigt ,
daß der Substituent an Ring B sich in 3-Stellung befinden muß ,
damit die Substanz ein gutes Somanantidot ist . Variieren kann
R , wodurch sich keine grundsätzlichen Wirkungsveränderungen
ergeben sollten (vergl. 2.1.3.) . Möglicherweise läßt sich
durch Variation von R die Toxizität der Antidote beeinflus-
sen . (HY 44 mit R= tert.Butyl ist ca. dreimal weniger toxisch
(L_{D50}) als HY 37 mit R= Phenyl .) (vergl. Tab. 10) Durch Senkung
der Toxizität wird bei gleicher Wirksamkeit (E_{D50}) der T_i ver-
größert . Darin lag eine Möglichkeit , ein noch besseres
Antidot zu gewinnen .

Die für die Synthese von 58a benötigten N-substituierten Nicotinsäureamide 59 waren größtenteils bekannt. Die nach der üblichen Methode (vergl. S.54) aus Amin und Nicotinoylchlorid dargestellten Substanzen des Typs 59 sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

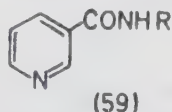


Tabelle 11

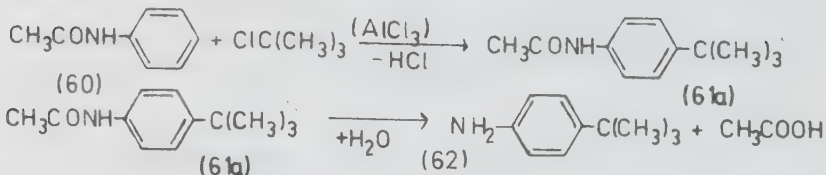
R	59	Lit-Stelle	Ausbeute	FP (°C)	FP (°C) Lit
Ethyl	a	99	70,8 %	55	57
Pinakolylyl	b	-	87,5 %	70-71	-
Cyclohexyl	c	100	83,5 %	142	140-140,5
Benzyl	d	101	89,6 %	82-83	83-83,5
Diphenyl-methyl	e	102	93,0 %	182-183	181-181,5
3,4-Dichlor-phenyl	f	103	97,4 %	176	177-178
4-tert. Butyl-phenyl	g	-	88,0 %	151-152	-
4-tert-Butyl-benzyl	h	-	72,4 %	80	-
2-Pyrimidyl	i	104	89,0 %	174-175	173-175

Tabelle 11 : Dargestellte Substanzen des Typs 59 mit Ausbeute und Schmelzpunkt.

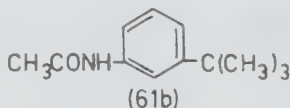
Die für die Synthese von 59a-i benötigten Amine waren bis auf zwei käuflich zu erwerben und wurden ohne weitere Reinigung für die Synthese eingesetzt.

Da 4-tert. Butylanilin (62) und 4-tert. Butylbenzylamin (68) zwar literaturbekannt waren, aber in eigenen von den Versuchsvorschriften abweichenden Synthesen hergestellt wurden, soll ihre Darstellung und die der entsprechenden Nicotinamide hier beschrieben werden.

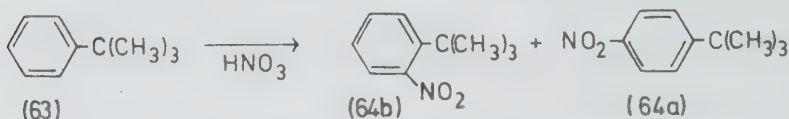
62 kann auf folgendem Wege gewonnen werden ¹⁰⁵⁾.



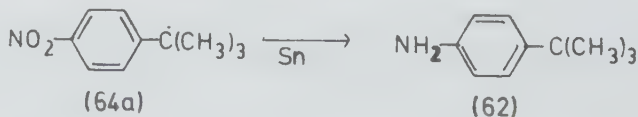
60 wird in 4-Stellung mit tert. Butylchlorid alkyliert und das entstandene 61a zu Essigsäure und 62 hydrolysiert. Trotz Variation der Bedingungen wurden in eigenen Versuchen nur Ausgangsprodukt 60 und 61b erhalten, was IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisbar war.



Ein weiterer Syntheseweg war beschrieben ¹⁰⁶⁾.



63 wird zum Gemisch von para- und ortho-Nitroprodukt 64a u. b nitriert. Nach Trennung der Isomeren 64a u. b gelingt die Reduktion von 64a zu 62 mit elementarem Zinn.



Aus zahlreichen eigenen Versuchen wurde folgende optimale Aufarbeitungsmethode ermittelt: Nach Reduktion des Isomeren-gemisches 64a u. b fiel nach Einleiten eines Chlorwasserstoff-

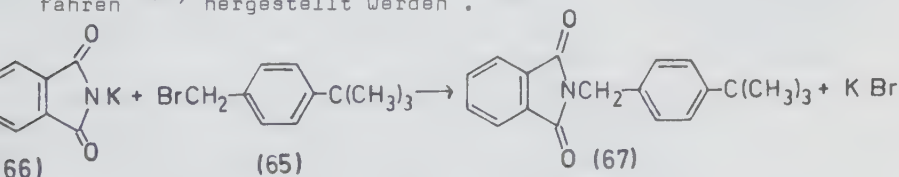
stroms in die ätherische Lösung der Reduktionsprodukte ein farbloser Niederschlag , der sich aus Aceton/Äther - oder Äthanol/Äther- Gemischen umkristallisieren ließ . Aus der wässrigen Lösung dieses dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Produkts ließ sich durch Zugabe von Alkali reines 62 (FP : 16-17°C) in Freiheit setzen . (FP ¹⁰⁶) : 15-16 °C ; FP ¹⁰⁷) : 17°C)

Zur Überprüfung , ob nur 62 ein in Äther schwerlösliches Hydrochlorid bildet , wurde die Mutterlauge der Hydrochlorid-fällung eingeengt . Das zurückbleibende nicht kristallisierende Öl löste sich rückstandsfrei in Wasser , und nach Zugabe von Base schied sich eine organische Phase ab , deren Hauptbestandteil 2-tert. Butylanilin war .

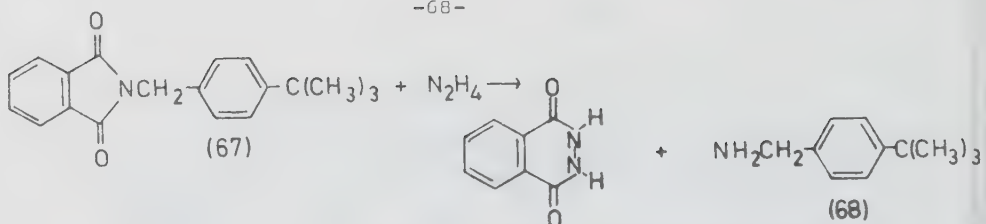
Die Trennung der isomeren o. und p. -Produkte gelang deshalb, weil in Äther 2-tert. Butyl-aniliniumchlorid in Lösung bleibt und nur das 4-Isomere ausfällt .

Die so gewonnene , struktureinheitliche Base 62 wurde für die Darstellung des Nicotinoylderivats 59 g nach dem vorher beschriebenen Verfahren eingesetzt .

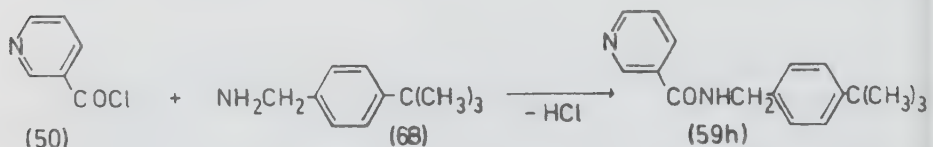
4-tert. Butyl-benzylamin (68) konnte nach folgendem Verfahren ¹⁰⁸⁾ hergestellt werden .



Nach Alkylierung von 66 mit 65 wurde 67 erhalten , das mit Hydrazin zu 68 gespalten wird .



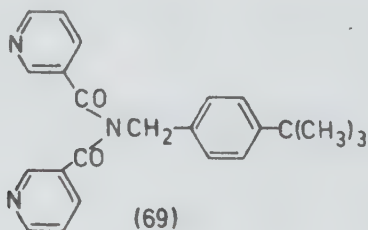
68 konnte nach Isolierung mit 50 in Pyridin zu 59h umgesetzt werden .



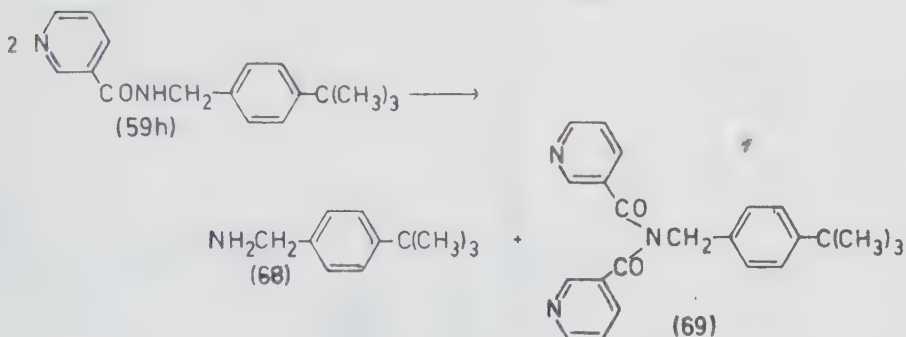
59h fiel zunächst als Öl an , das aber für Quaternierung mit Z-2-I eingesetzt werden konnte , weil es dünnschichtchromatographisch einheitlich war . Für die elementaranalytische Identifizierung wurde eine kleine Menge 59h in das entsprechende kristalline Hydrochlorid überführt .

Das zunächst als zähes Öl angefallene 59h hatte nach einer Woche die ersten Kristallkeime gebildet und war erst nach 4-monatigem Stehenlassen bei Raumtemperatur vollständig kristallisiert .

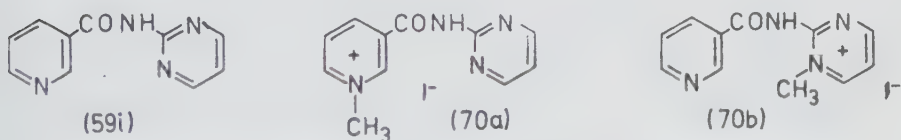
Ein Destillationsversuch einer kleinen Probe von strukturell einheitlichem 59h schlug fehl . Ab 200°C begann im Vakuum Zersetzung unter Nebelbildung und neben Ausgangsverbindung konnte folgendes isoliert werden : 69



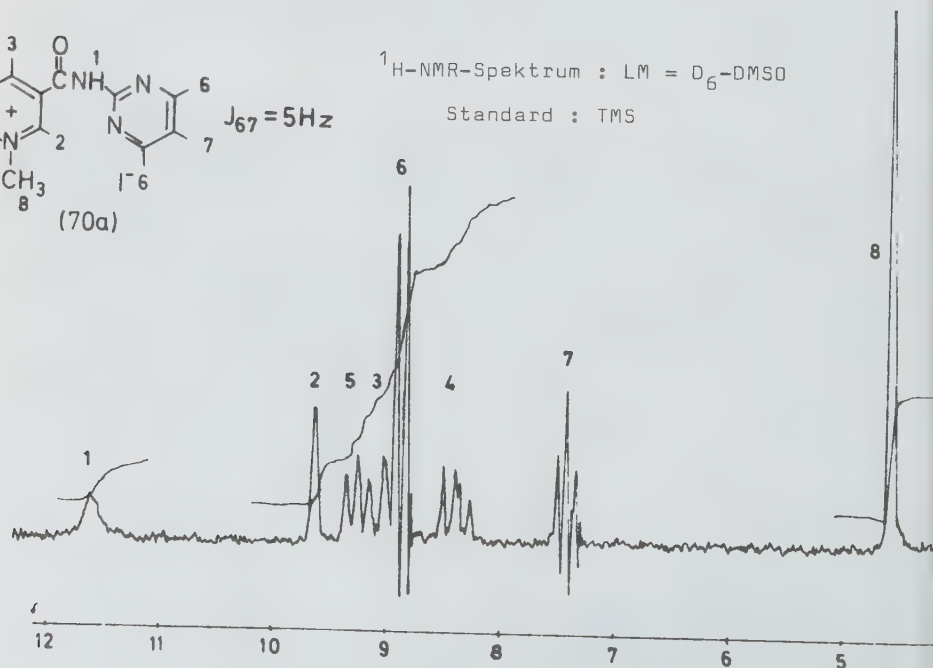
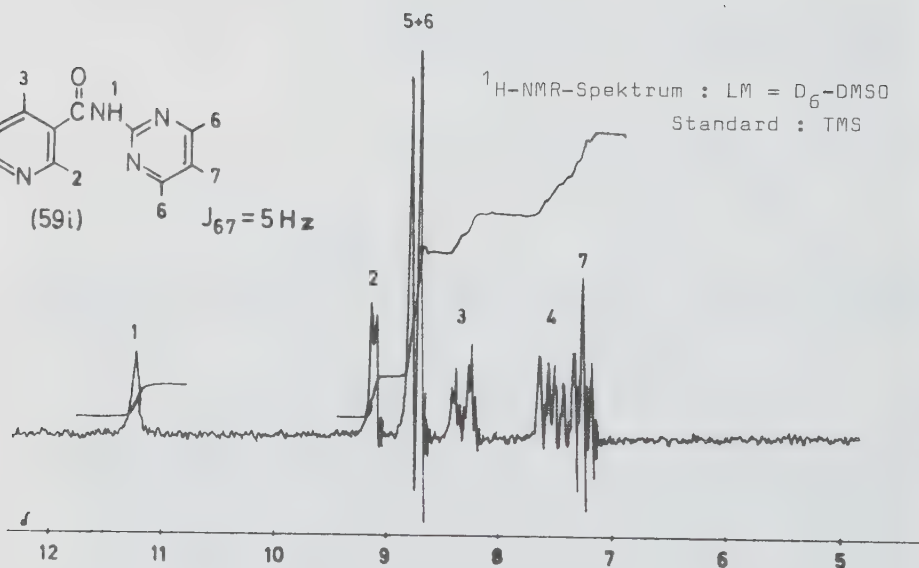
Die elementare Zusammensetzung und das ^1H -NMR-Spektrum (vergl. S. 168) dieser Substanz stehen mit dem Strukturvorschlag in Einklang. Entstanden war 69 aus 2 mol 59h unter Abspaltung von 4-tert. Butyl-benzylamin (68).



Bei der Quaternierung der in Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen mit Z-2-I, war nur bei 59i mit Schwierigkeiten zu rechnen, denn denkbar wäre außer einer Quaternierung des Pyridinstickstoff-Atoms auch eine Reaktion an den Stickstoffatomen des Pyrimidinsystems. Um prinzipiell zu klären, welche Reaktion begünstigt ist, wurde 59i mit Methyljodid quaterniert.



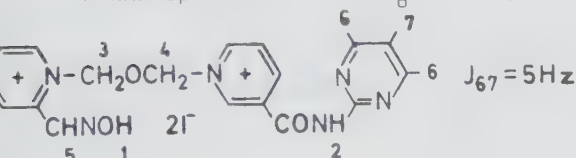
Da das Reaktionsprodukt dünnschichtchromatographisch einheitlich war, konnte nur 70a oder 70b entstanden sein. Das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt die Struktur 70a.



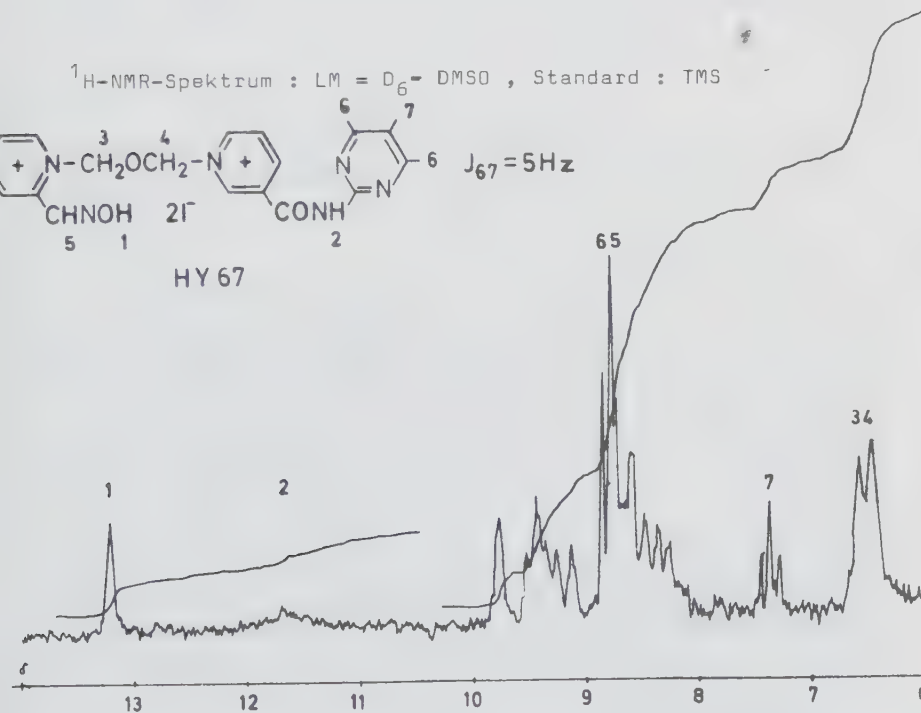
Nach Vergleich des Spektrums von 70a mit dem der nicht quaternierten Ausgangsverbindung 59i waren die Signale der Pyridin-Protonen zu tieferem Feld verschoben, die der Pyrimidin-Protonen nicht.

Auch mit Z-2-I erfolgt die Quaternierung ausschließlich am Pyridin-N-Atom, wie das ^1H -NMR-Spektrum von HY 67 zeigt.

^1H -NMR-Spektrum : LM = D_6 -DMSO, Standard : TMS



HY 67



Alle di-quartären Salze , die durch Umsetzung der Nicotinamide 59 (Tab.11) mit Z-2-I erhalten wurden und die aus ihrer pharmakologischen Testung resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengestellt .

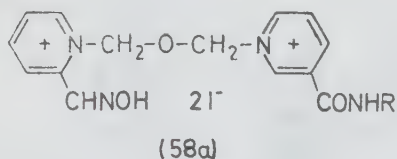


Tabelle 12

R	Code-name	E _{D50}	L _{D50}	T _i
H	HS 6 *)	3,20	96,10	30,0
Methyl	HS 9 *)	5,31	71,30	13,4
2-Hydroxy-ethyl	HP 74 *)	2,48	-	-
Ethyl	HY 64	0,53	56,60	106,8
tert. Butyl	HY 44	0,66	92,30	139,8
Pinakolyl	HY 59	0,66	59,00	89,4
Cyclohexyl	HY 60	0,44	61,90	140,7
Phenyl	HY 37	0,45	27,80	61,8
3,4-Dichlor-phenyl	HY 61	0,41	42,50	103,7
Benzyl	HY 66	0,97	32,70	33,7
Diphenyl-methyl	HY 85	1,07	21,40	20,0
4-tert. Butyl-phenyl	HY 72	0,55	9,02	16,4
4-tert. Butyl-benzyl	HY 71	0,73	10,10	13,8
2-Pyrimidyl	HY 67	0,87	110,97	127,6

Tabelle 12 : Pharmakologische Testergebnisse von Substanzen des Typs 58a ,erhalten nach Somanintoxikation . Fehlergrenze: 20-25% ; E_{D50}- und L_{D50}-Wert in Mol/kg x 10⁵ ; - bedeutet nicht ermittelt ; * : H S 6 und H S 9 aus Literatur ³²⁾ und HP 74 aus Literatur ⁵⁴⁾ übernommen .

Folgende Ergebnisse sind der Tabelle 12 zu entnehmen .

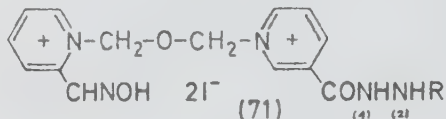
- 1.) Die E_{D50} - Werte der HY-Substanzen zeigen keine signifikanten Unterschiede . Unter Berücksichtigung der Standardabweichung von 20-25 Prozent läßt sich aus den ermittelten Werten für die in Tab. 12 zusammengestellten Substanzen keine Korrelation zur Struktur herstellen .
- 2.) Das in Kap. 2.4. erarbeitete Konzept , daß ein Antidot vom Typ 11 günstig nach Somanintoxikation wirkt , wenn es einen lipophilen Rest R und eine Carbonylgruppe besitzt , wird bestätigt . (vergl. S.62)
- 3.) Die Antidote (Tabelle 12) unterscheiden sich signifikant in ihrer Toxizität (L_{D50}) und damit im therapeutischen Index (T_i) . Dabei kann man folgendes festhalten:
 - a.) Antidote , die einen aromatischen Ring enthalten, sind toxischer als die , die einen aliphatischen Rest besitzen .
 - b.) Besonders toxisch ist die Substanz , wenn der aromatische Ring noch mit einer tert. Butyl-gruppe verbunden ist (HY 71 u. HY 72) .
 - c.) HY 67 enthält Bausteine , die auch im Organismus vorkommen und besitzt die geringste Toxizität aller in Tabelle 12 enthaltenen Antidote .

Da bisher nicht geklärt werden konnte , an welchen Symptomen die Versuchstiere bei der Bestimmung der Eigentoxizität der Substanzen sterben , wurde auf eine spekulative Deutung des Zusammenhangs zwischen Struktur und Toxizität der Antidote verzichtet .

Es konnten den Pharmakologen eine Reihe von Antidoten zur Verfügung gestellt werden , die sich für die praktische Anwendung eignen könnten . Dies zu überprüfen , ist Aufgabe von Arbeitskreisen , die sich um weitere pharmakologische Testung dieser Substanzen bemühen .

2.5.2. Darstellung und Quaternierung von Derivaten des Pyridin-(3)-carbonsäurehydrazids . Anwendung der erhaltenen Substanzen als Somanantidote .

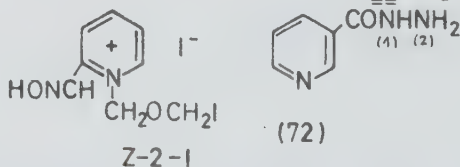
Von Substanzen des Typs 71 ist grundsätzlich zu erwarten , daß sie als Somanantidote wirksam sind.



Sie besitzen außer der für die Antidotwirkung nach Soman-intoxikation wichtigen 2-Aldoximgruppe an Ring A (vergl. Kap. 1.2.) in 3-Stellung an Ring B eine C-O-Doppelbindung , die zusätzlich mit einem lipophilen Rest R verbunden ist .

In Vorversuchen sollte geklärt werden , ob die Darstellung von 71 überhaupt möglich ist , denn es war zu befürchten , daß bei der Quaternierung von Nicotinsäurehydraziden mit Z-2-I neben der gewünschten Reaktion (Bildung von 71) das Alkylierungsmittel das Stickstoffatom (2) der Hydrazidgruppe angreift .

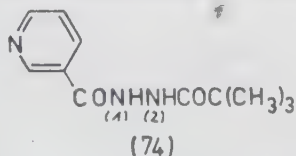
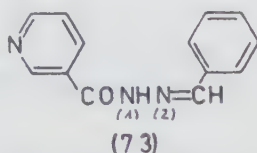
Um dies zu überprüfen wurde Z-2-I mit 72 umgesetzt .



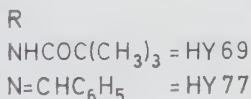
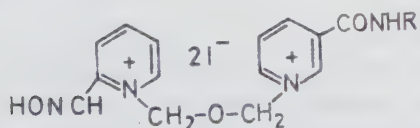
In mehreren Versuchen wurden dabei nur schmierige , hygroskopische Produkte erhalten , die dünnschichtchromatographisch uneinheitlich waren . Trotz mehrerer Umkristallisationsversuche waren die Gemische weder zu trennen , noch die dabei erhaltenen Öle zur Kristallisation zu bringen .

Da die erwartete Nebenreaktion vermutlich stattfindet, war es notwendig, Derivate des Nicotinsäurehydrazids einzusetzen, die eine geringere Nucleophilie am N-Atom (2) besitzen, um so die Reaktion von Z-2-I mit dem Stickstoffatom (2) der Hydrazidgruppe zu verhindern.

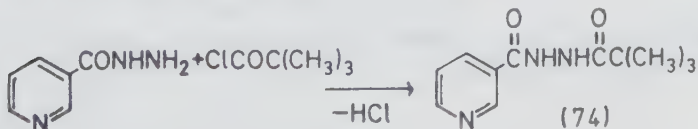
Bei den Nicotinsäurehydrazidderivaten 73 und 74 ist die Basizität des Stickstoff-atoms (2) der Hydrazidgruppe gesenkt.



Mit 73 und 74 sollte daher eine Reaktion mit Z-2-I zu den gewünschten Produkten (HY 77 und HY 69) möglich sein.



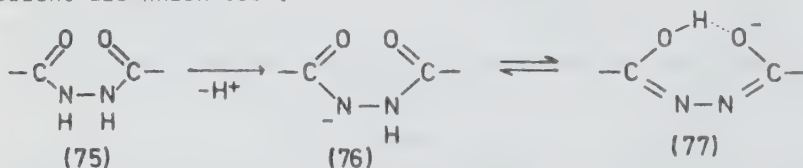
73 war literaturbekannt ¹⁰⁹⁾ und ließ sich aus Benzaldehyd und Nicotinsäurehydrazid herstellen. 74 ließ sich aus Nicotinsäurehydrazid und Pivaloylchlorid in Acetonitril als Solvens synthetisieren.



Der dabei entstehende Chlorwasserstoff wird durch das Produkt selbst gebunden, das als Hydrochlorid 74a während der Reaktion ausfällt. Bei der Aufarbeitung wurde beobachtet,

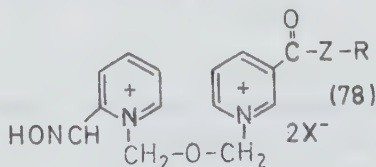
daß 74 nicht nur in verdünnten Säuren sondern auch , bedingt durch die Acidität der N-H-Protonen , im alkalischen Milieu löslich ist .

Die nach Quaternierung von 73 und 74 erhaltenen strukturaeinheitlichen Substanzen HY 77 und HY 69 wurden als Antidote nach Somanintoxikation getestet . HY 69 ist dabei unwirksam , was nur dadurch gedeutet werden kann , daß im quartären Salz durch zusätzlichen Elektronenzug des Pyridiniumsystems die Hydrazidgruppe acidifiziert ist. Dadurch liegt bei einem physiologischen p_H von 7,4 die Hydrazidgruppe im Gleichgewicht als Anion vor .



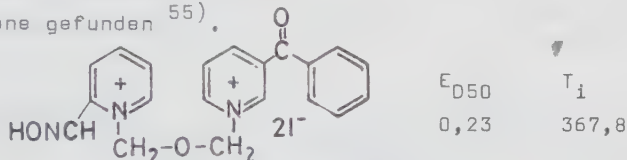
76 oder 77 besitzen große Polarität (negative Ladung) und sind nicht in der Lage mit der Enzymoberfläche der AChE in Wechselwirkung zu treten . Dadurch ist die enzymkatalysierte Reaktion zwischen Soman und Antidot nicht möglich und die Substanz unwirksam .

HY 77 hat eine E_{D50} von 0,48 und liegt damit in dem Bereich der Antidote , die in Tabelle 12 zusammengestellt sind . Die Vorstellungen über die Struktur eines wirksamen Somanantidots (Struktur 78) wurden damit bestätigt .



Die Richtigkeit des Postulats , daß ein gutes Antidot die Struktur 78 besitzen muß , wurde im eigenen Arbeitskreis auch von G.GROSS bestätigt ⁵⁵⁾, der in der Reihe der Nikotinsäure-ester (Z = -O-) Substanzen fand, die ebenfalls gute Somanantidote sind .

Die bisher wirksamsten Substanzen wurden in der Reihe der Pyridylketone gefunden ⁵⁵⁾.

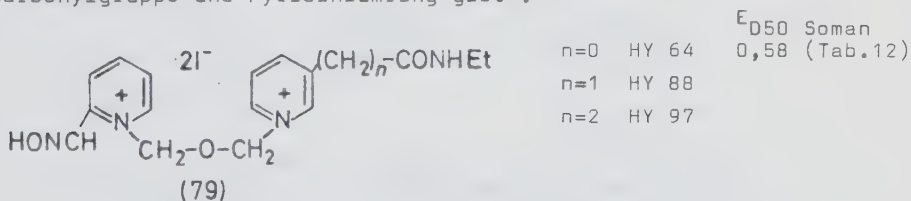


HGG 12

Substanzen wie z.B. HGG 12 besitzen ebenfalls die Struktur von 78 , die ein wirksames Somanantidot besitzen muß .

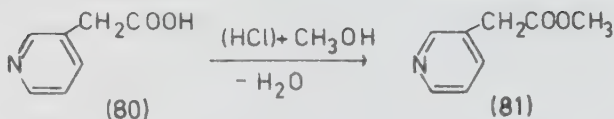
2.6. Darstellung und Quaternierung von Pyridyl-(3)-essigsäure-N-ethylamid, 3-Pyridyl-(3)-propionsäure-N-ethylamid u. 3-Pyridyl-(3)-acrylsäureamiden . Verwendung der erhaltenen Substanzen als Somanantidote .

Mit folgender homologen Reihe sollte geklärt werden , ob es für ein Somanantidot 79 einen optimalen Abstand zwischen Carbonylgruppe und Pyridiniumring gibt .

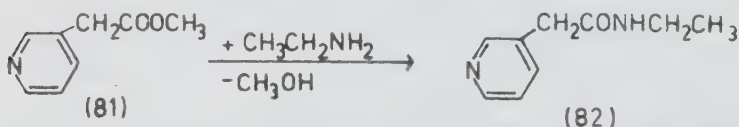


Die für die Synthesen benötigten Ausgangsverbindungen 82 und 85 wurden folgendermaßen erhalten :

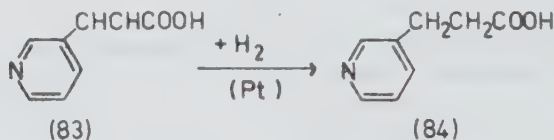
80 wurde mit Methanol verestert ¹¹⁰⁾.



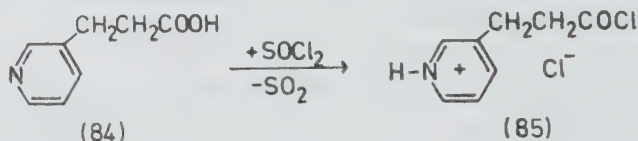
Nach Zugabe von Äthylamin zu 81 erhielt man das gewünschte Amid ¹¹¹⁾ 82.



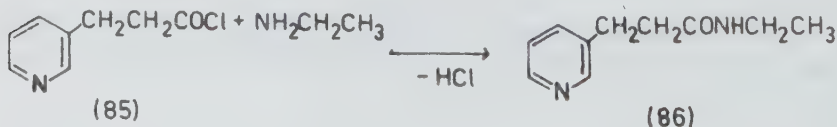
Ausgangsverbindung für die Darstellung von 86 war 3-Pyridyl-(3)-acrylsäure (83), die zu 84 hydriert wurde ¹¹²⁾.



Mit Überschüssigem Thionylchlorid ließ sich aus 84 85 herstellen,



das ohne weitere Reinigung mit einem Überschuß an wässriger Äthylaminlösung zu gewünschten Amid 86 reagierte.



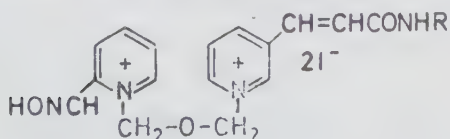
86 kristallisierte aus Äther in farblosen Nadeln . Das analysenreine Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 63-64°C .

Die nach Quaternierung von 82 und 86 mit Z-2-I erhaltenen Substanzen (HY 88 und HY 97) wurden als Somanantidote getestet.

	ϵ_{D50}	
HY 64	0,58	(Tab. 12)
HY 88	3,09	
HY 97	5,55	

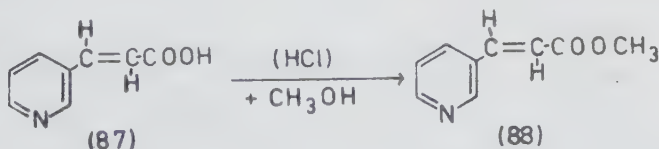
Die Auswertung der erhaltenen pharmakologischen Testergebnisse zeigt deutlich , daß mit größer werdendem Abstand zwischen Carbonylgruppe und Pyridiniumring die Wirksamkeit als Somanantidots nachläßt .

Die Tatsache , daß die Carbamoylgruppe in gut wirksamen Antidoten direkt mit dem Pyridinium-Ring B verbunden sein muß , wurde noch an zwei weiteren Salzen überprüft .

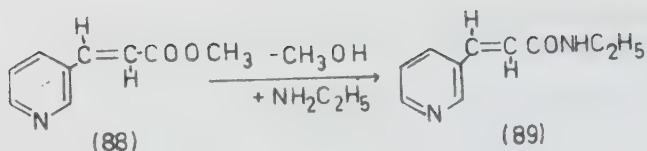


R = Ethyl : HY 96
R = tert. Butyl : HY 75

Die als Ausgangssubstanzen benötigten 3-Pyridyl-(3)-acrylsäureamide waren nicht bekannt und ließen sich folgendermaßen synthetisieren .

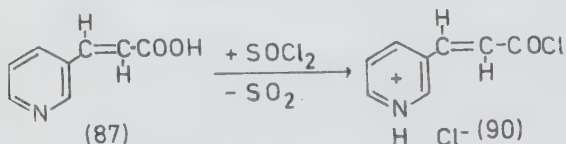


87 wird mit Methanol verestert , und der Methylester 88 mit wässriger Äthylaminlösung versetzt .

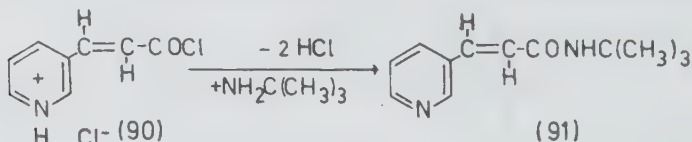


Die Reinigung von 89 gelang durch fraktionierte Destillation des Rohprodukts .

91 ließ sich auf folgendem Wege synthetisieren .

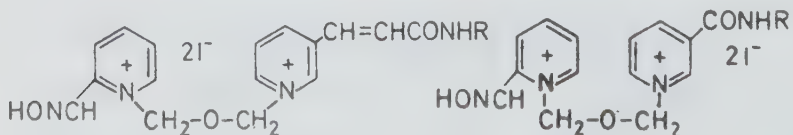


Nachdem 87 mit überschüssigem Thionylchlorid in 90 überführt worden war , ließ sich in Chloroform als Solvens durch Zutropfen von überschüssigem tert. Butylamin 91 erhalten .



Kühlung des Ansatzes und langsame Zugabe des Amins waren für den Erhalt eines sauberen Produkts erforderlich .

Nach Quaternierung von 89 und 91 mit Z-2-I resultierten HY 96 und HY 75 , die, als Somanantidote getestet, folgende Ergebnisse brachten .

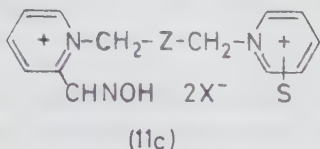


	E_{D50}	(Soman)	E_{D50}	R
HY 96	1,64		HY 64	0,58
HY 75	2,64		HY 44	0,66
				Ethyl
				tert. Butyl

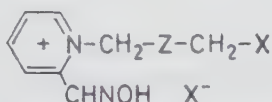
Erwartungsgemäß sind beide 3-Pyridyl-(3)-acrylsäureamide weniger wirksam als die analogen Nicotinsäureamide HY 64 und HY 44 , da die Carbamoylgruppe nicht direkt mit Ring B verbunden ist .

Da HY 96 und HY 75 aber ein polarisierbares π -Elektronensystem ($C=C$) in Nachbarschaft zu Ring B besitzen , sind sie wirksamer als HY 97 ohne Doppelbindungssystem in unmittelbarer Nachbarschaft zu Ring B . In Kap. 2.4. war ermittelt worden , daß eine Substanz als Somanantidot wirksam ist , wenn außer einem lipophilen Rest R eine Gruppe X mit dem Pyridiniumsystem (B) verbunden ist , die ein polarisierbares π -Elektronensystem besitzt . Als besonders günstig hatte sich das π -Elektronensystem einer Carbonylgruppe erwiesen .

ersetzen , in der Hoffnung , daß die Substanz 11c dadurch an : Wirksamkeit nicht verliert .



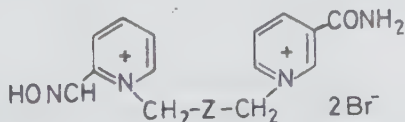
Für die Synthese von 11c ist die Darstellung von Zwischenverbindungen notwendig .



Eine Reihe solcher Verbindungen war im Arbeitskreis von H.SCHENKEL ¹¹⁵⁾ synthetisiert worden .

Name	Z	X	Ausbeute in %
ZS-2	-CH ₂ -	Br	6
ZS-p-X	p-Phenylen	Br	13
ZS-m-X	m-Phenylen	Br	39
ZS-o-X	o-Phenylen	Br	26

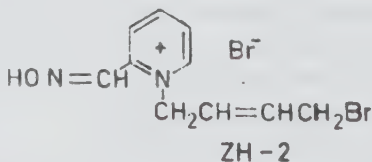
Die Zwischenverbindungen ließen sich mit Nicotinamid zu folgenden Substanzen umsetzen .



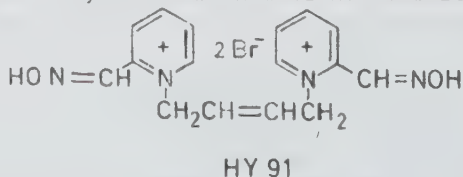
Getestet wurde von allen Substanzen nur Hasch 1 ($Z = -CH_2-$), von der nach Somanintoxikation eine E_{D50} von 9,07 ermittelt wurde. Hasch 1 ist damit schlechter als HS 6 ($E_{D50} = 3,20$) die analoge Substanz mit Methylen-oxy-methylen-Brücke. Die diquartären Salze mit Xylylen-Brücke wurden nicht getestet, da weder die Zwischenverbindungen noch die daraus gewonnenen diquartären Antidote rein in Substanz zu erhalten waren. Da außerdem diquartäre Pyridinium-salze mit Xylylenbrücke sehr toxisch¹¹⁶⁾ sind, kamen sie für die Praxis nicht in Betracht.

3.1. 1,4-trans-Buten-Brücke.

In eigenen Arbeiten sollte versucht werden, ein Molekül mit trans-Buten-Brücke aufzubauen. Dazu war folgende Zwischenverbindung erstmals zu synthetisieren.



Damit ZH-2 bei der Synthese aus 2-Pyridinaldoxim und 1,4-Dibrom-trans-2-buten isoliert werden kann, muß es im Solvens schwer löslich sein, da es sonst mit noch nicht umgesetztem 2-Pyridin-aldoxim zu HY 91 weiterreagieren kann.



Man erhält dann entweder nur die diquartäre Verbindung oder Gemische, die nicht zu trennen sind.

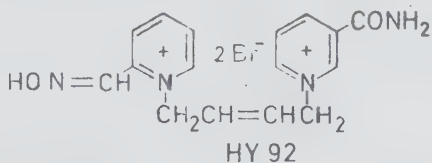
2-Pyridin-aldoxim und 1,4-Dibrom-trans-2-buten im Mol-

verhältnis 1:1 liefern in Acetonitril bei 60°C nur das Di-pyridiniumsalz HY 91 . Das Rohprodukt und die Mutterlauge hatten sich tiefbraun verfärbt, und ein farbloses Produkt konnte erst nach wiederholtem Umkristallisieren gewonnen werden .

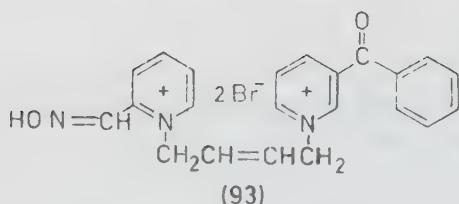
Senkung der Reaktionstemperatur bei sonst gleichen Bedingungen führte zum Erhalt eines Gemisches aus Z-Verbindung und HY 91 . Da Acetonitril für die Gewinnung von reinem ZH-2 ungeeignet war , wurden in weiteren Versuchen Lösungsmittel geringerer Polarität getestet , um zu erreichen , daß ZH-2 nach Bildung ausfällt und nicht mehr weiterreagiert .

In Aceton bei Raumtemperatur erhielt man ebenfalls Gemische ; erst der Einsatz von Methyl-ethylketon , das sich schon für die Synthese anderer Zwischenverbindungen ⁴²⁾ bewährt hatte , führte zur Isolierung von reinem ZH-2 . Dies ließ sich leicht dünnschichtchromatographisch und elementaranalytisch überprüfen .

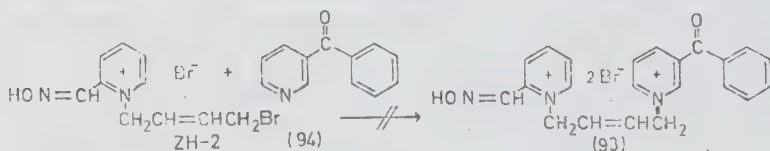
ZH-2 konnte ohne weitere Reinigung zur Quaternierung von Nikotinsäureamid in Acetonitril bei 60°C eingesetzt werden . Nachdem zu Beginn der Reaktion eine klare Lösung entstanden war , fiel im Verlauf der Reaktion ein voluminöser Niederschlag von HY 92 .



Nach Testung von HY 92 als Somanantidot ergab sich eine E_{D50} von 0,49 , eine L_{D50} von 37,60 und somit ein T_i von 76,7 . HY 92 ist besser als HS 6 und Hasch 1 (vergl. S.82) und es schien sinnvoll zu sein , die Wirksamkeit der Substanz durch Einbau eines lipophilen Restes zu verbessern .

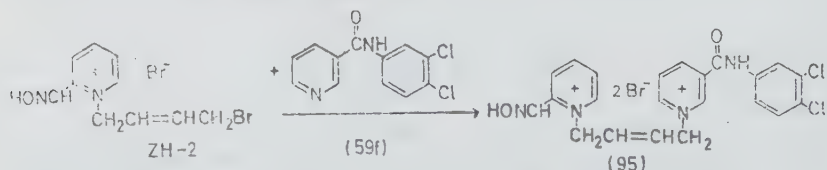


93 sollte mit HGG 12 (vergl. S.75) verglichen werden . Leider schlugen alle Versuche fehl , ZH-2 mit 94 zu 93 umzusetzen .



In Lösungsmitteln wie Acetonitril , DMF , Nitromethan und Aceton trat nach Mischen und Erwärmen der Komponenten Lösung unter Verfärbung ein . Es fielen keine Kristalle und auch nach Einengen der Lösung wurden nur dünnschichtchromatographisch uneinheitliche Öle erhalten , die sich trotz Anionenaustausch nicht kristallisieren ließen . Auch ein Austausch von Brom gegen Iod vor der Quaternierung führte nicht zum gewünschten Erfolg .

Unter der Annahme , daß 93 wegen seiner schlechten Kristallisierbarkeit nicht erhalten werden konnte , wurde 95 konzipiert , das als Carbonamid besser kristallisieren und daher zu isolieren sein sollte .



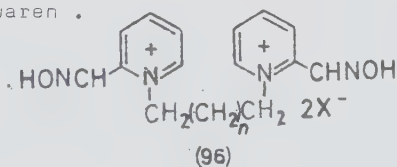
Quaternierung von 59f mit ZH-2 führte zum Erhalt eines kristallinen Produkts . Dies ließ sich auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht von Ausgangsprodukten abtrennen . Auch ein Austausch der Bromionen des Produkts gegen Chlor- oder Iodionen , um dadurch der Substanz ein anderes Lösungs-

verhalten zu geben , war von Mißerfolg begleitet . Dichlorid und Diiodid von 95 ließen sich nicht in eine für pharmakologische Testung ausreichend reine Form bringen .

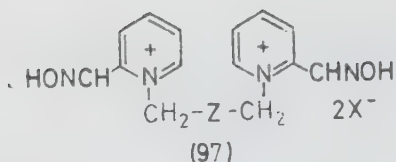
Da auch weitere , im Arbeitskreis parallel laufende , Quarternierungsversuche von lipophilen Pyridinderivaten mit ZH-2 mißlangen ¹¹⁷⁾ , wurden diese Versuche vorerst eingestellt , da mit HY 92 eine Substanz gefunden war , die das Strukturelement der trans-Guten-Brücke besitzt, und weil eine intensive pharmakologische Untersuchung , die für eine mögliche praktische Anwendung von HY 92 unerlässlich ist , bis heute aussteht . Mit HY 92 konnte gezeigt werden , daß die Methylen-oxy-methylen-Brücke durch eine 1,4-trans-Buten-(2)-Brücke zu ersetzen ist , wodurch die Substanz an Wirksamkeit gewinnt .

3.2. Diquartäre Pyridin-(2)-aldoxime , die sich in der Struktur der verbindenden Brücke unterscheiden .

Aus dem Testergebnis von HY 92 ließ sich folgern , daß weitere Variationen der beide Pyridiniumringe verbindenden Brücke erfolgversprechend sein sollten . Um die klassischen Vertreter unter unseren Versuchsergebnissen zu testen , wurden Substanzen 96 synthetisiert , die von WILSON ¹¹⁸⁾ erstmals hergestellt worden waren .



Testergebnisse gegen eine Somanintoxikation waren von 96 nicht bekannt . In eigenen Arbeiten wurden 2 Vertreter mit n=2 und n=4 synthetisiert und getestet .



Z	Codename	Ausbeute	E _{D50}	L _{D50}	T _i
0	HS 4	48,6%	12,50	29,90	2,4
Ethen-diyl	HY 91	70 %	2,26	10,80	4,8
Ethylen	HY 89	4,8%	0,75	10,40	13,8
Tetramethylen	HY 90	3,7%	0,25	1,20	4,8

Die Wirksamkeit der Substanzen als Somanantidote nimmt mit größer werdender Brücke zu. Damit konnte gezeigt werden, daß eine Variation der beide Pyridiniumringe verbindenden Brücke die Wirksamkeit der Substanzen nicht nur erhält sondern sogar steigert. Da aber Wirksamkeitssteigerung mit Zunahme der Toxizität der Antidote parallel läuft, sind die therapeutischen Indices so klein, daß eine Verwendung dieser Substanzen in der Praxis nicht in Frage kommt. Das Toxizitätsproblem von Dipyridiniumverbindungen mit verschiedenen langen verbindenden Brücken tauchte im Verlauf der weiteren Untersuchungen wieder auf und wurde in Kap. 6. eingehender untersucht.

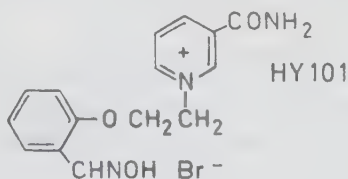
4. Ist eine statt zwei positiver Ladungen im Antidotmolekül ausreichend für die Aufhebung einer Somenintoxikation?

4.1. Die positive Ladung besitzt nur der Ring, der die Alloximgruppe nicht trägt.

Da eine Vergrößerung der Zahl der Brückenatome nicht zum Wirkungsverlust, sondern zu einer Wirkungssteigerung der Somanantidotwirkung einer Substanz führte, war es notwen-

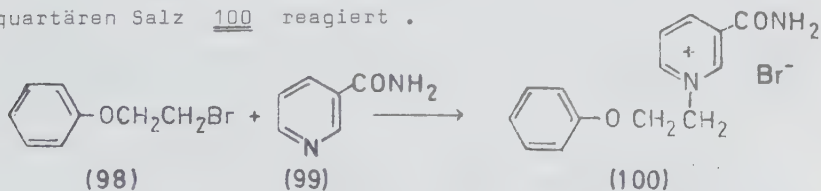
dig , zu Überprüfen , ob das Molekül an zwei anionische Zentren der AChE zugleich fixiert wird oder nicht . Ist eine derartige Fixierung Voraussetzung dafür , daß das Antidotmolekül sich in der richtigen Lage befindet , um mit Soman zu reagieren , so sollte ein Molekül mit nur einer positiven Ladung dazu nicht in der Lage sein . Folge davon wäre , keine Enzym-katalysierte Reaktion zwischen Antidot und Soman und keine meßbare Wirksamkeit . Falls sich eine positive Ladung als ausreichend erweisen sollte , mußte natürlich zusätzlich ermittelt werden , welche von beiden essentiell ist .

Nach den Ausführungen in Kap. 1.2. muß der Pyridinring , der die 2-Aldoxim-gruppe trägt , die positive Ladung in jedem Fall besitzen . Dies galt es , mit folgender Substanz (HY 101) zu Überprüfen .



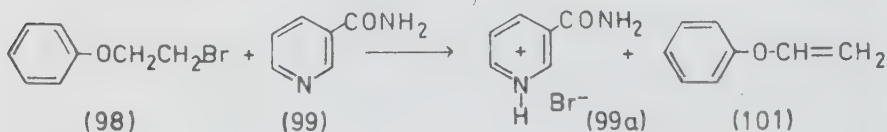
HY 101 ist HS 6 sehr ähnlich und sollte , wenn nur die Sterik von Ring A und keine Ionenbeziehung für die Enzymanpassung verantwortlich ist , wie HS 6 vor Somanintoxikation schützen.

In Vorversuchen war geklärt worden , daß 99 mit 98 zum quartären Salz 100 reagiert .

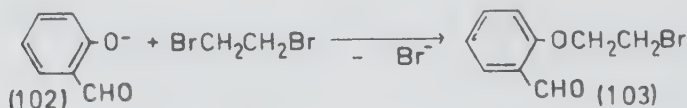


Die Ausbeute in Acetonitril war mit 23,5 Prozent akzeptabel ,

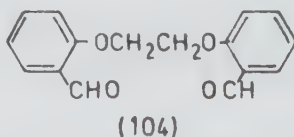
da bekannt ist, daß außer Quaternierung auch Eliminierung ¹¹⁹⁾ stattfinden kann, und dadurch die Ausbeute an quartärem Salz verringert wird.



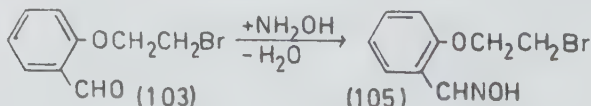
HY 101 ließ sich auf folgendem Wege herstellen: Das Natriumsalz des Salicylaldehyds (102) läßt sich mit 1,2-Dibromäthan alkylisieren ¹²⁰⁾.



Trotz eines Überschusses an Dibromäthan betrug die Ausbeute an 103 nur 45 Prozent, da sich 36 Prozent des eingesetzten Salicylaldehyds in folgendem Produkt 104 wieder fanden.



Die fehlenden 19 Prozent wurden als Ausgangssubstanz zurück- erhalten. 103 ließ sich in Äthanol mit Hydroxylammoniumchlorid mit einer Ausbeute von 88 Prozent in 105 überführen.



Mit 105 gelang die Quaternierung von Nikotinamid zu HY 101 mit einer Ausbeute von 36,5 Prozent . Das Produkt konnte von 99a durch Umkristallisieren aus Wasser befreit werden . HY 101 ist mit einer L_{D50} von 187 eine der Testsubstanzen mit der geringsten Toxizität , erwartungsgemäß aber unwirksam . Eine E_{D50} nach Somanintoxikation war nicht einstellbar .

4.2. Die positive Ladung besitzt nur der Ring , der die Al-doximgruppe trägt .

Zu der Frage , ob die positive Ladung an Ring B für eine Wirkung der Substanz als Somanantidot nötig ist , waren im Arbeitskreis ¹¹⁶⁾ schon Untersuchungen durchgeführt worden .

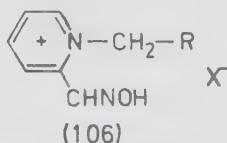
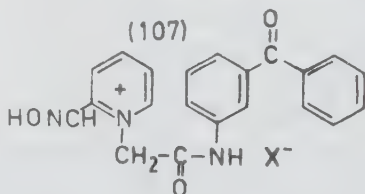


Tabelle 13

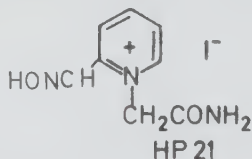
R	Codename	E_{D50} Mol/kg $\times 10^5$
H	2 PAM	-
Dodecyl-(1)-oxi	HC 1	9,20
Bornyl-oxi	HC 5	6,26
Benzyl-oxi	HC 6	7,20
4-tert. Butyl-benzyl-oxi	HC 7	2,33
Pyridinium-(1)-methyl-oxi	HS 14	15,70
4-tert. Butyl-pyridinium-(1)-methyl-oxi	HY 18	2,60

Tabelle 13 : E_{D50} von Antidoten nach Somanintoxikation . Abhängigkeit der Wirkung von 106 von der Struktur des Restes R . HS 14 und HY 18 sind diquartäre Salze , alle anderen sind monoquartär .

Auch mit monoquartären Salzen des 2-Pyridin-aldoxims läßt sich nach Somanintoxikation eine ED₅₀ einstellen . Soweit untersucht, sind sie sogar wirksamer als ihre analogen diquartären Salze , wie durch Vergleich von HC 6 und HS 14 bzw. HC 7 und HY 18 festzustellen ist . Die zweite positive Ladung an Ring 8 ist also nicht essentiell . In eigenen Arbeiten sollte dies bestätigt werden und dafür folgendes Molekül synthetisiert werden .



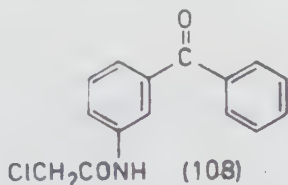
107 wurde im Hinblick auf seine Vergleichbarkeit mit folgenden Substanzen konzipiert .



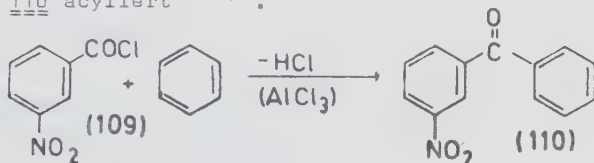
HP 21 war schon früher im Arbeitskreis hergestellt worden und als Antidot gegen eine Somanintoxikation unwirksam . 107 hingegen besitzt die Strukturelemente , die für die Wirksamkeit eines Somanantidots als wichtig erkannt worden waren . Ein zweiter Ring , der in diesem Falle keine positive Ladung hat, trägt in 3-Stellung eine Carbonylgruppe mit lipophilem Kohlenwasserstoffrest . Diese Strukturmerkmale besitzt auch HGG 12 , ein als Somanantidot gut wirksames (vergl. S.75) diquartäres Salz .

Für die Quaternierung von 2-Pyridin-aldoxim zu 107 wurde

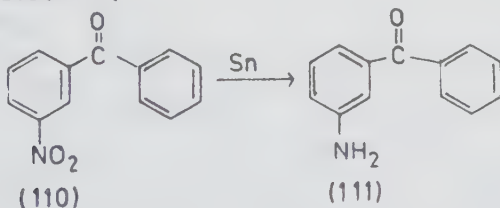
N-Chloracetyl-(3-aminobenzophenon) (108) benötigt .



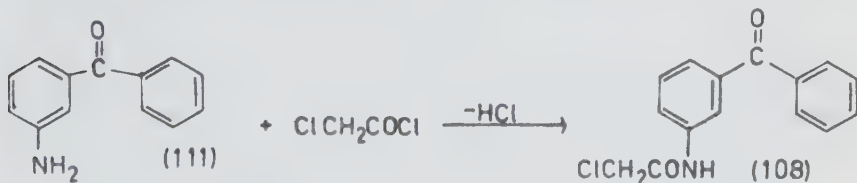
108 ließ sich auf folgendem Wege erhalten . Benzol wird mit 109 zu 110 acyliert ¹²²⁾ .



110 wird dann mit Zinn in halbkonzentrierter Salzsäure zu 111 reduziert ¹²²⁾ .



N-Acylierung von 111 mit Chloracetylchlorid in Pyridin gelingt nicht , da Pyridin selbst mit Chloracetylchlorid zum quartären Salz reagiert ¹²³⁾ .



Daher arbeitete man in Acetonitril , wobei wasserfreies Kaliumcarbonat zum Binden des Chlorwasserstoffs hinzugesetzt wurde .

Nach Aufarbeiten gelang es , 108 mit einer Ausbeute von 83 Prozent zu gewinnen .

Die anschließenden Versuche , 2-Pyridinaldoxim mit 108 zu 107 umzusetzen mißlangen . Wie dünnschichtchromatographisch nachgeprüft wurde , hatte sich bei allen Ansätzen kein quartäres Salz gebildet , nachgewiesen wurden nur die Ausgangsverbindungen . Ebenso mißlang es nach Austausch des Chloratoms gegen Iod in Aceton oder Acetonitril mit Natriumiodid, mit der nun reaktiveren Verbindung, 107 darzustellen .

Da 108 sich glatt mit anderen cyclischen Aminen zu quartären Salzen umsetzt , scheint der Mißerfolg der Quaternierung von 2-Pyridin-aldoxim an seiner Reaktionsträgheit zu liegen .

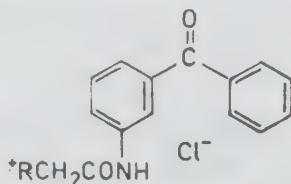


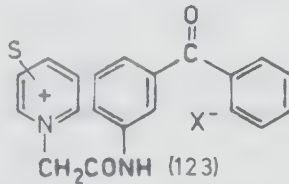
Tabelle 14

R	Ausbeute	Codename	E _{D50}	L _{D50}
3-Hydroximinomethyl-pyridinium-(1)	50,6%	HY 103	4,74	77,50
Pyridinium-(1)	74 %	HY 104	2,30	48,00
1-Methyl-piperidinium-(1)	98 %	HY 105	-	15,30

Tabelle 14 : Ausbeute an quartären Salzen nach Quaternierung von tert. Aminen mit N-Chloracetyl-(3-aminobenzophenon) . Testwerte der erhaltenen Substanzen nach Intoxikation mit Soman . E_{D50} und L_{D50} in Mol / kg x 10⁵ . - bedeutet wirkungslos .

Die Ausbeute an Salz steigt mit der Nucleophilie des eingesetzten Amins . 2-Pyridin-aldoxim ist ,wie viele 2-substituierte Pyridinderivate ⁵⁶⁾, auf Grund sterischer Hinderung durch den Substituenten schlecht quaternierbar .

Die 3 Substanzen , HY 103 , HY 104 und HY 105 besitzen keine 2-Oximgruppe und können , auch wenn sie gut an die AChE angepaßt sind nicht mit dem Soman am Enzym reagieren (vergl. 1.2.) . Aber die Hemmung der AChE durch ein Antidot allein verzögert die Phosphonylierung des Enzyms und schützt somit vor Soman . Ein E_{D50} -Wert ist dann einstellbar (vergl. 1.1.). Dies trifft auch für HY 103 und 104 zu , wodurch gezeigt werden konnte , daß das Molekülsystem 123 die für die Anpassung an die AChE richtige Struktur besitzt :



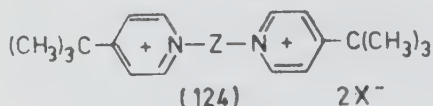
Einen Pyridiniumring mit positiver Ladung , einen zweiten Ring , der mit dem Pyridiniumring verbunden ist , mit einer Carbonylgruppe und einem lipophilen Rest in 3-Stellung . Besitzt der Pyridiniumring noch eine Aldoximgruppe in 2-Stellung , so ist das Molekül nicht nur gut an die AChE angepaßt , sondern zusätzlich in der Lage mit dem Soman zu reagieren . Dies trifft auf Substanzen zu , die in Tabelle 12 (S.70) aufgelistet sind . Weiter ist festzustellen , daß die positive Ladung nur an Ring A nötig ist , an Ring B ist sie nicht essentiell .

5. Antidote ohne Oximgruppen .

Die vor Beginn der Arbeit im Freiburger Arbeitskreis vertretene Auffassung , daß Somanantidote Oximgruppen in 2-Stellung eines Pyridiniumsystems tragen müssen , war nach diesen Ergebnissen zu modifizieren . Anknüpfend an die auf S.37 beschriebenen Testergebnisse von HY 53 und HY 15 sollten nun di-quartäre Pyridiniumsalze mit größeren lipophilen Substituenten in 4-Stellung dargestellt werden unter Berücksichtigung

der erarbeiteten Informationen bezüglich Heteroatome und polarisierbarer π -Elektronensysteme.

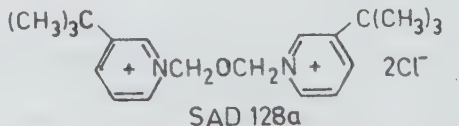
Bereits früher waren im Freiburger Arbeitskreis Somanantidote ohne Oximgruppe hergestellt worden. Dabei hatte sich der Molekültyp 124 als wirksam erwiesen.



124 besitzt 2 in 4-Stellung mit einer tert. Butylgruppe substituierte Pyridiniumringe, die durch eine Brücke (Z) miteinander verbunden sind.

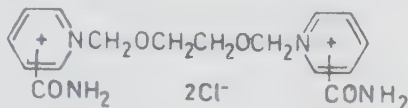
Z	Code- name	Lit.	E _{D50}	L _{D50}
Trimethylen	HY 2	124	3,84	78,5
Methylen-oxi-methylen	SAD 128	37	2,15	27,6
Methylen-oxi-ethylen-oxi-methylen	HC 12	124	0,70	9,01
Ethylen-oxi-ethylen	HC 20	121	0,46	5,69

Eine längere Brücke (HC 12 und HC 20) führt zu wirksameren aber auch toxischeren Präparaten. Stehen die tert. Butylreste in 3-Stellung, wie bei SAD 128a, so ist die Substanz unwirksam ³²⁾.



An den Testergebnissen von HH 29 und HH 31 ³⁶⁾, die beide

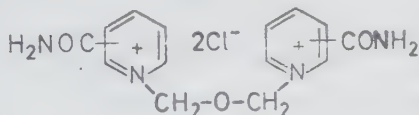
nach Somanintoxikation unwirksam sind , sieht man , daß der Abstand der Pyridiniumringe allein nicht für die Wirkung verantwortlich ist .



Stellung Coden.

3,3'	HH	29
4,4'	HH	31

Verkürzt man die Brücke auf drei Glieder , so gelangt man zu wirksamen Substanzen .



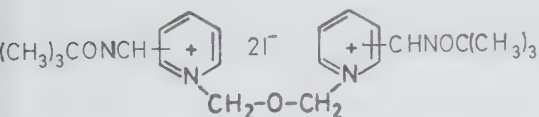
Stell. Coden. E_{D50} L_{D50}

3,3'	HS 8	11,40	233
------	------	-------	-----

4,4'	i.HS 8	105,30	418
------	--------	--------	-----

Da beide Substanzen bei der Bestimmung einer E_{D50} wegen ihrer geringen Toxizität hoch dosiert werden können , sind die Ergebnisse nicht mit denen anderer diquartärer Pyridiniumverbindungen vergleichbar , bei denen ein E_{D50} - Wert von >100 wegen zu großer Toxizität gar nicht erreicht werden kann . Insoweit sind die beiden Substanzen nicht mit strukturell ähnlichen , aber toxischeren Antidotern vergleichbar .

In der eigenen Diplomarbeit ¹²⁵⁾ war HY 10 synthetisiert worden .



Stell. Coden. E_{D50}

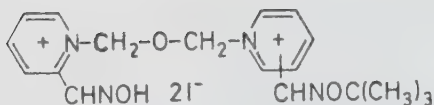
4,4'	HY 10	0,56
------	-------	------

3,3'	HY 28	-
------	-------	---

- : unwirksam

Das 3,3'-Isomere HY 28 erwies sich als unwirksam . Dieses Ergebnis läuft parallel zu den schon vorher gemachten Beobachtungen (vergl. S.37) . HY 15 , mit tert. Butylgruppe in 4-Stellung war wirksamer als das 3-Isomere HY 31 .

Stell. Coden. E_{D50}



4	HY 15	2,64
3	HY 31	5,41

Ein tert. Butylrest in 4-Stellung begünstigt also in beiden Fällen die Anpassung des Antidots an die AChE mehr, als die gleiche Gruppe in 3-Stellung .

Außerdem scheint die Wirkung von Substanzen wie z.B. HY 10 an das Vorhandensein von zwei positiven Ladungen oder zwei Ringsystemen geknüpft zu sein , da HY 29 , ein monoquartäres Salz , gegen eine Somanintoxikation unwirksam ist .



HY 29

5.1. Ersatz der tert. Butylgruppen in Antidoten durch andere lipophile Alkylreste .

Als nächstes ergab sich die Frage , ob die spezifische Wirkung von HY 10 an das Vorhandensein der tert. Butylgruppen geknüpft ist , oder andere lipophile Reste die gleiche Funktion übernehmen können . Dies sollte mit Substanzen vom Typ 125 geklärt werden .

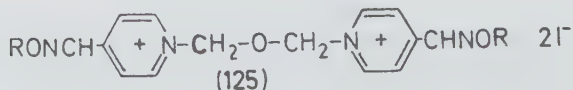


Tabelle 14a

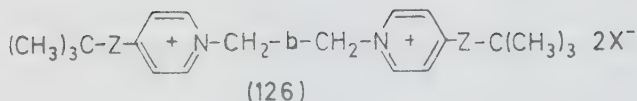
R	Codename	$E_{D50} \text{ Mol/kg} \times 10^5$
Methyl	HY 9 *)	-
Ethyl	HY 34	5,87
Propyl-(2)	HY 16	-
2-Methyl-propyl-(1)	HY 17	-
Benzyl	HY 40	-
4-tert. Butyl-benzyl	HY 46	X
2-Methyl-propyl-(2)	HY 10 *)	0,56

Tabelle 14a: Pharmakologische Testergebnisse von diquartären Oximäthern des Typs 125 nach Somanintoxikation. Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Struktur von R. - bedeutet unwirksam; X bedeutet wegen **Schwer**löslichkeit in Wasser nicht zu testen. * aus eigener Diplomarbeit ¹²⁵⁾.

Die Substanzen ließen sich nach dem in der eigenen Diplomarbeit ¹²⁵⁾ beschriebenen Verfahren aus der Pyridinbase und 1,1'-Diod-dimethyläther in Aceton herstellen. Da bis auf HY 10 und HY 34 alle getesteten Präparate unwirksam sind, und HY 34 um den Faktor 10 schlechter als HY 10 ist, darf man schließen, daß die gute Wirksamkeit von Substanzen wie z.B. HY 10 an das Vorhandensein der tert. Butylgruppen gekoppelt ist.

5.2. Symmetrische diquartäre Pyridiniumverbindungen mit zwei tert. Butyl-resten.

Unter Einbeziehung aller bisherigen Ergebnisse sollte eine Substanz vom Typ 126 eine Somanintoxikation günstig beeinflussen.



b kann dabei ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe sein (vergl. S.94), Z eine Atomgruppe sein, deren notwendige Struktur im Folgenden geklärt werden sollte, (b = -O-; Z = CH=N-O- : HY 10). Damit die Substanz wirksam ist, müssen die Pyridiniumringe in 4-Stellung substituiert sein; die dreigliedrige Brücke ist günstig, da längere Brücken die Toxizität der Verbindung erhöhen. (vergl. S.94)

Da über die Struktur der Atomgruppe Z und somit auch über den Abstand zwischen tert. Butylgruppe und Pyridiniumring nichts bekannt war, sollten einige Pyridinverbindungen mit tert. Butylrest synthetisiert werden und zu Substanzen des Typs 126 quaterniert werden. Damit Substanzen vom Typ 126 als Somanantidote wirksam sind, müssen sie gut an die AChE angepaßt sein, um das Enzym durch kompetitive Hemmung vor der Phosphonylierung zu schützen (vergl. 1.1.). Gute Anpassung und somit gute Wirkung zeigten Substanzen mit Carbonylgruppen (vergl. Kap. 2). Daher wurden auf Grund dieser Erfahrungen folgende Pyridinderivate 127 konzipiert, um sie zu diquartären Salzen 126 umzusetzen.

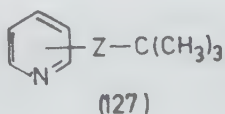


Tabelle 15

Z	127	Stell.	Ausbeute	Solvens (Methode)
-CONH-	a	3	59%	P
-CONH-	b	4	59%	P
-NHCO-	c	4	82%	A
-CH ₂ -NH-CO-	d	4	95,7%	A
-CONH-NHCO-	e	4	83%	A
-CONH-CH ₂ -CH ₂ -NHCO-	f	4	74%	A
-COO-	g	4	26%	P
-CH ₂ -CH ₂ -O-CO-	h	4	48%	A

Tabelle 15 : Ausbeuten an Pyridinderivaten des Typs 127 in Pyridin (P) oder Acetonitril (A) als Solvens aus Säurechlorid und Amin oder Alkohol ¹²⁴⁾.

Bei der anschließenden Quaternierung in Aceton mit 1,1'-Diiod-dimethyläther oder 1,1'-Dichlor-dimethyläther reagierten re-agierten 127 a, b, e und f ohne Schwierigkeiten zu den ge-wünschten diquartären Salzen.

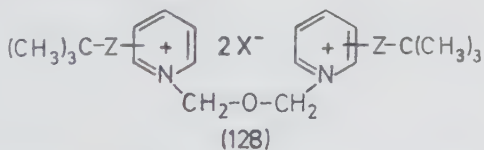


Tabelle 16

Z	Stell.	X	Ausb.	E _{D50}	L _{D50}	Codename
-CONH-	3	I	96 %	4,60	41,10	HY 41
-CONH-	4	I	85 %	7,47	44,70	HY 21
-NHCO-	4	C10 ₄	61,7%	3,65	69,10	HY 39
-CO-NHNH-CO-	4	I	96%	-	102,0	HY 38
CONH-CH ₂ -CH ₂ -NHCO-	4	C1	62%	0,92	140,0	HY 55

Legende s.S.100

Tabelle 16 : Pharmakologische Testwerte von diquartären Substanzen des Typs 128 nach Somanintoxikation . E_{D50} und L_{D50} in Mol/kg $\times 10^5$. - bedeutet wirkungslos .

Die Darstellung von HY 39 stieß auf unerwartete Schwierigkeiten , denn aus der Reaktionsmischung fiel das Diiodid nicht aus . Durch Einengen entstand ein nicht kristallisierendes Öl, das erst nach Zugabe einer wässrigen Lösung von Natriumperchlorat in das kristalline Diperchlorat überführt werden konnte . HY 55 fiel nur als Dichlorid kristallin an ; bei der Quaternierung von 127f mit 1,1'-Diiod-dimethyläther entstand nur ein Öl.

127d ließ sich weder mit der Chlor- noch mit der Iodverbindung zum diquartären Salz umsetzen . Es fielen Öle an , die nicht kristallin wurden und sich grün färbten . Auch die Isolierung eines Diperchlorats gelang nicht . Darum mußte auf eine pharmakologische Testung verzichtet werden .

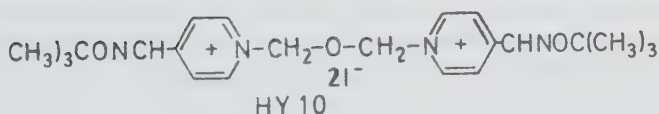
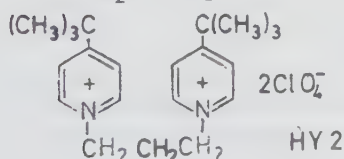
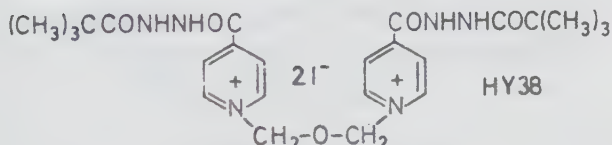
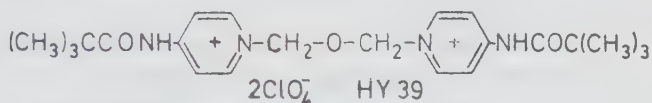
Die beiden Ester 127g und h ließen sich, wie spektroskopisch nachgewiesen wurde, mit 1,1'-Diiod-dimethyläther quaternieren . Da sich beim Reinigen der Rohprodukte durch Umkristallisieren die Salze zersetzten , schien es auf Grund ihrer geringen Stabilität in wässriger Lösung nicht sinnvoll , die beiden Substanzen zu testen .

Die Unwirksamkeit von HY 38 läßt sich genau wie für HY 69 (vergl. S.74 .) durch die Acidität der Substanz und die damit verbundene teilweise Deprotonierung in wässriger Lösung erklären .

Durch einen Vergleich der Wirksamkeit der Substanzpaare SAD 128 ($E_{D50} = 2,15$) / HY 10 ($E_{D50} = 0,56$) (vergl. S.94 u. S.95) und HY 39 / HY 55 (Tabelle 16) wird deutlich , daß eine Vergrößerung des Abstandes zwischen tert.-Butylgruppe und Pyridinring die Wirksamkeit als Somanantidot erhöht .

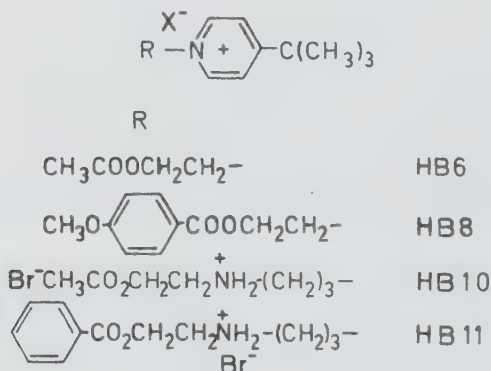
5.3. Wirkung von Antidotem auf den Muskarinrezeptor .

Es wurde von D.KUHNEN-CLAUSEN ¹²⁶⁾ die cholinerge Wirkung von Antidotem des Freiburger Arbeitskreises untersucht . Das Ergebnis , daß HY 10 , HY 2 und HY 39 Antagonisten des Acetylcholins am Muskarinrezeptor sind , HY 38 aber nicht , korreliert mit den aus den Tierversuchen erhaltenen E_{D50} - Werten (Tabelle 16 und S.94) . HY 38 war als Somanantidot im Gegensatz zu den anderen drei Präparaten unwirksam .

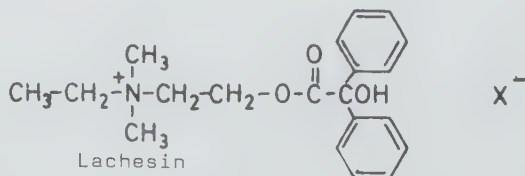


Da Atropin den Muskarinrezeptor besser vor Acetylcholin schützt , als die 4 HY-Stoffe , allein aber keinen Schutz gegen Somanintoxikation besitzt , muß der Effekt der Antidote nicht nur auf einen Schutz des Muskarinrezeptors vor überschüssigem Acetylcholin , sondern auch der Esterase vor Soman durch diese diquartären Salze ohne Oximgruppe zurückgeführt werden .

Diese Tatsache wird auch durch Untersuchungen von " Acetylcholin ähnlichen Substanzen " , die R.BILL im Arbeitskreis synthetisierte , deutlich . Neben anderen, wurden folgende Substanzen hergestellt .

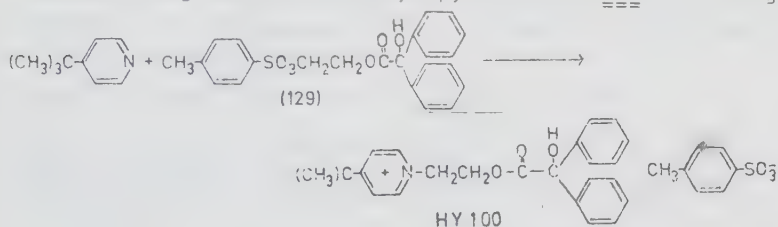


Alle Substanzen besitzen als Strukturmerkmal eine tert. Butylgruppe in 4-Stellung an einem Pyridiniumsystem und eine Estergruppe . HB 10 und HB 11 haben zusätzlich eine dreigliedrige Brücke , die das Pyridiniumsystem mit einer zweiten positiven Ladung verbindet . Soweit die Präparate getestet wurden wirken sie am Muskarinrezeptor antagonistisch und haben eine geringere Affinität zum Rezeptor als Lachesin , Standardsubstanz ¹²⁶⁾ in diesem Test .



Gegen eine Somanintoxikation sind alle HB-Stoffe unwirksam .

In eigenen Versuchen wurde der Benzilsäureester HY 100 durch Quaternierung von 4-tert. Butyl-pyridin mit 129 ¹²⁷⁾ hergestellt .



Trotz seiner großen Ähnlichkeit mit Lachesin erreicht HY 100 nicht dessen antagonistische Wirkung ; die Wirkung von HY 100 am Muskarinrezeptor entspricht der von HB 6 . Im Gegensatz zu HB 6 läßt sich aber mit HY 100 nach Intoxikation mit Soman eine E_{D50} von 4,72 einstellen . Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich , daß nicht ein Schutz des Muskarinrezeptors vor ACh, sondern vielmehr ein Schutz der AChE vor Phosphonylierung durch Soman Ursache für die Antidotwirkung der Substanzen ist .

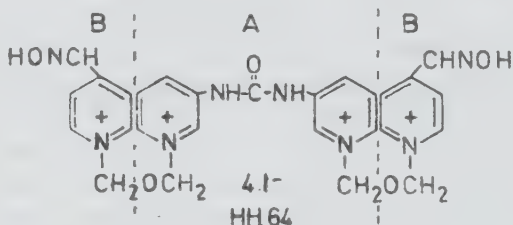
6. Synthese von Substanzen mit 4 positiven Ladungen pro Molekül . Antidote für Intoxikation durch Soman und Paraoxon .

Alle bisher im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisierten Antidote waren gegen Vergiftungen mit dem speziellen Phosphorsäureester Soman konzipiert worden , da gegen viele andere P-Ester Toxogonin[®] sich als Reaktivator bewährt hatte . Durch die Aufdeckung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirksamkeit einer Substanz als Somanantidot war es gelungen im Rahmen dieser Arbeit entsprechend wirksame Substanzen herzustellen .

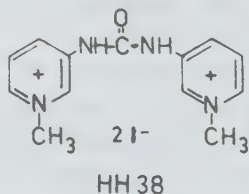
Weil bei einer akuten Vergiftung der behandelnde Arzt nicht

sofort feststellen kann , durch welchen P-Ester die Symptome hervorgerufen werden , war es von Interesse, ein Antidot zu entwickeln , das nicht nur gegen Soman , sondern gegen Intoxikation mit möglichst vielen AChE-Hemmstoffen schützt . Für eine Reihe dieser Gifte ist Paraoxon Modellschubstanz .

Eine Substanz die gegen Soman und Paraoxon schützt, sollte erstens das Enzym AChE vor Angriff des Somans schützen , wie in Kap. 1. erläutert wurde, und zweitens ein guter Reaktivator wie z.B. Toxogonin[®] sein , wenn das Enzym durch P-Ester wie Paraoxon gehemmt worden ist . Ein Antidot das diese beiden Wirkungen zugleich besitzt ist HH 64 ¹²⁸⁾.



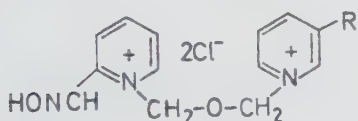
Die E_{D50} nach Somanintoxikation beträgt 0,28 und nach Paraoxonvergiftung 0,12 . Für die Wirkung gegen Paraoxon kann man die Pyridiniumringe mit den 4-Oximgruppen (vergl. S.9-10) verantwortlich machen (Teil B des Moleküls) ; die Schutzwirkung bei einer Somanintoxikation kann man Teil A des Moleküls zuschreiben , da diquartäre Dipyridylharnstoffe , wie z.B. HH 38 vergleichbar mit Teil A , gegen Soman einen Schutzeffekt ausüben .



Auf Grund seiner großen Toxizität ($L_{D50} = 4,03$) ist HH 64 für die Praxis nicht verwendbar .

Es bestand daher die Aufgabe , bei gleichbleibender Wirkung die Toxizität der Antidote zu senken . Dazu war es nötig , sich über die möglichen Beziehungen zwischen Struktur und Toxizität Gedanken zu machen .

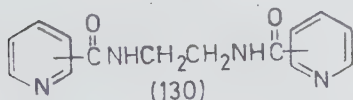
Eine Möglichkeit für die Toxizität von HH 64 wurde in dem Vorhandensein der Harnstoffgruppierung gesehen . Dazu folgender Vergleich :



R	Coden.	L_{D50}	E_{D50}
CONH ₂	HS 6	96,10	3,20
NHCONH ₂	HH 8	26,30	2,99

Bei fast gleicher Antidotwirkung ist HH 8 mit einer Harnstoffgruppe mehr als dreimal so toxisch wie HS 6 mit Carbonamidgruppe . Danach sollte bei Ersatz der Harnstoffgruppe von HH 64 durch eine bifunktionelle Carbonamidgruppe die Toxizität des Präparats sinken .

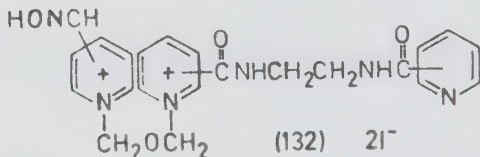
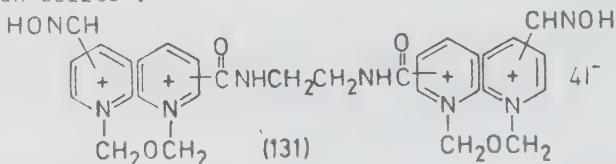
Die dazu benötigten Ausgangsverbindungen 130a u. 130b waren bekannt (29,130),



130a : 3,3'-Stellung
130b : 4,4'-Stellung

und ließen sich aus Pyridincarbonsäureestern und Äthylendiamin im Molverhältnis 2:1 herstellen . Bei der Quaternierung von 130 zu 131 mit Z-2-I oder Z-4-I war mit Schwierigkeiten zu

rechnen , da neben tetraquartärem 131 auch diquartäres 132 entstehen sollte .



Beide , 131 und 132 , sind im Quaternierungssolvens schwer löslich und kristallisieren als Gemisch aus . In eigenen Versuchen konnte dies auch durch Einsatz eines Überschusses an Z-Verbindung nicht verhindert werden . Dünnschichtchromatographisch nachweisbares 132 gelang es erst nach mühsamem Umkristallisieren unter großen Substanzverlusten abzutrennen . Es wurde bis zu neunmal aus Wasser , wässrigem Äthanol oder wässrigem Methanol umkristallisiert , um eine reine Substanz zu gewinnen . In einem Fall gelang dies erst nach Austausch des bei der Reaktion erhaltenen Iodids gegen Chlorid .

Tabelle 17

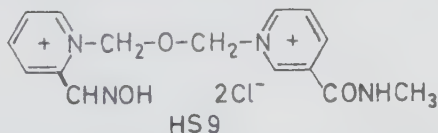
Codename	Anion	Stellung der Oximgr. Carbonamidgr.		$E_{D50\ S}$	L_{D50}	$T_i\ S$	$E_{D50\ P}$
HY 79	Cl^-	2	3	0,05	2,20	44,0	-
HY 80	I^-	2	4	0,23	7,57	32,9	1,93
HY 81	I^-	4	3	0,20	1,37	6,85	0,37
HY 82	I^-	4	4	0,18	5,79	32,2	0,62

Tabelle 17 : Pharmakologische Testwerte von Substanzen des Typs 131 nach Intoxikation mit Soman (S) oder Paraoxon (P) . E_{D50^-} und L_{D50} -Werte in Mol/kg $\times 10^5$, therapeutischer Index gegen Somanintoxikation ($T_i\ S$) , - bedeutet wirkungslos .

Da die Toxizität aller 4 Substanzen sich gegenüber HH 64 ($L_{D50} = 4,03$) innerhalb der Fehlerbreite nicht signifikant verändert hat, liegt die Ursache der Toxizität nicht an der Harnstoffgruppe.

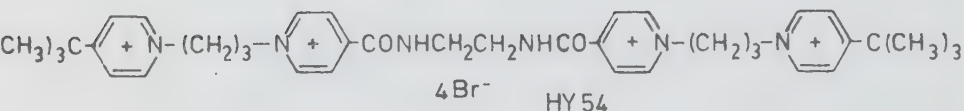
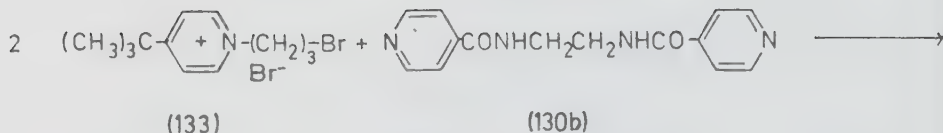
Erwartungsgemäß ist die Wirkung von HY 81 und HY 82 mit 4-Oximgruppe gegen Intoxikation mit Paraaxon besser als die von HY 79 und HY 80 mit 2-Oximgruppe. Alle Substanzen wirken, unabhängig davon, ob die Aldoxim-gruppe in 2- oder 4-Stellung steht, außerordentlich gut gegen Soman. HY 79 ist als Soman-antidot eine der wirksamsten Substanzen des Freiburger Arbeitskreises, wegen seiner Toxizität aber für die Praxis uninteressant.

Vermutlich ist die Antidotwirkung dieser Substanzen gegen Soman von den 4 Pyridiniumringen eines Moleküls und nicht von den Oximgruppen abhängig. Dies läßt sich aus folgender Gegenüberstellung schließen: Spaltet man HY 79 rein formal in 2 gleiche Teile, so erhält man 2 Moleküle HS 9.



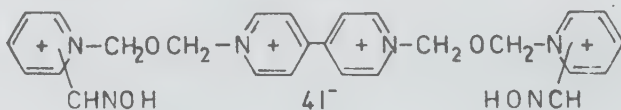
HS 9 enthält bis auf die 4 miteinander über Brückenatome verbundenen Pyridiniumringe alle Strukturmerkmale von HY 79, ist aber mit einer E_{D50} von 5,31 100 mal weniger wirksam als HY 79.

Um zu überprüfen, ob die gleiche Antidotwirkung auch mit einer Substanz ohne Oximgruppe aber 4 positiven Ladungen erreicht werden kann, wurde HY 54 synthetisiert. HY 54 ließ sich aus 130b und 133, dargestellt aus 4-tert. Butylpyridin und 1,3-Dibrompropan in Aceton als Solvens, im Molverhältnis 1:2 herstellen.



HY 54 wirkt erwartungsgemäß nicht gegen eine Paraoxonvergiftung, aber gegen Soman ($E_{D50}=0,29$). Die Toxizität ($L_{D50} = 1,26$) der Substanz liegt im Bereich der Präparate vom Typ 131.

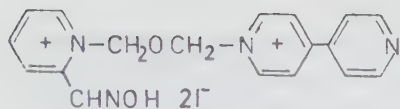
Die zweite Möglichkeit für die strukturelle Ursache der Toxizität von HH 64 war in den Abständen der positiven Pyridiniumringe zu sehen. Es war schon beobachtet (vergl. S.86) worden, daß ein Präparat mit einer längeren, beide Pyridiniumringe verbindenden Brücke, recht toxisch ist. Dies sollte mit folgenden Substanzen zu überprüft werden.



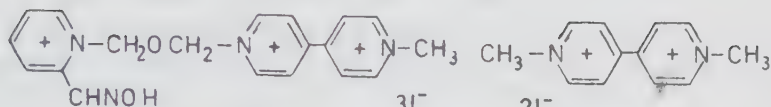
Stellung der Oximgruppen
beide 2
beide 4

Codename
HY 83
HY 86

Zusätzlich wurden 3 Substanzen synthetisiert, die Partialstrukturen von HY 83 enthalten.

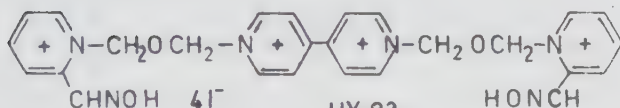


HY 87



HY 98

HY 99



HY 83

Die Synthese von HY 83 und HY 86 gelang analog der von 131 . HY 87 ließ sich durch Umsatz von Z-2-I mit einem Überschuß an 4,4'-Bipyridyl darstellen . Die nach einer halben Stunde Reaktionszeit erhaltenen orange Kristalle ließen sich durch einmaliges Umkristallisieren aus Wasser von beigemengtem HY 83 befreien . Quaternierung von HY 87 mit Methyljodid in Dimethylformamid lieferte HY 98 . HY 99 wurde nach einer Literaturvorschrift ¹³¹⁾ aus 4,4'-Bipyridyl und Methyljodid in Acetonitril gewonnen . Die intensiv rote Farbe der Kristalle ist auf einen Charge-Transfer-Komplex ¹³²⁾ zwischen Anion und Kation zurückzuführen .

Die Abstände der jeweils am weitesten voneinander entfernten positiven Ladungen wurden an Dreidringmodellen gemessen , um sie mit Toxizität oder Wirkung in Beziehung zu setzen .

Tabelle 18

Codename	E _{D50}	L _{D50}	Abstand in Å	
HY 87	2,25	25,10	4,8	(2-Oximgruppe)
HY 99	6,21	23,80	7,1	(kein Oxim)
HY 98	1,72	13,70	11,3	(2-Oximgruppe)
HY 83	0,34	6,78	15,8	(2-Oximgruppe)
HY 86	1,11	5,34	15,8	(4-Oximgruppe)

Tabelle 18 : Pharmakologische Testwerte von 4,4'- Bipyridinium-derivaten (Formeln S.109) nach Intoxikation mit Soman . E_{D50}-Werte und L_{D50}-Werte in Mol/kg x 10⁵, Abstände der jeweils am weitesten von einander entfernten positiven Ladungen in Å .

Beziehungen zwischen Abstand der positiven Ladungen und Wirkung der Substanzen auf AChE oder AChE-Rezeptoren wurden von mehreren Autoren aufgestellt (35,133). An den Beispielen aus Tabelle 18 zeigt sich, daß mit größer werdendem Abstand der positiven Ladungen die Toxizität der Salze steigt . Da aber die Antidotwirkung, abgesehen von HY 99 ohne Oximgruppe, auch mit steigendem Abstand größer wird, laufen Toxizität und Antidotwirkung in diesem Falle parallel . Spekulativ wäre das dadurch zu deuten, daß die Antidote mit großen Abständen der Pyridiniumringe die Esterase so gut hemmen, daß zwar das Soman nicht mehr die AChE phosponylieren kann, aber das gehemmte Enzym auch nicht mehr seine Funktion, Spaltung von Acetylcholin erfüllen kann, wenn das Antidot in größeren Dosen gegeben wird . Der dadurch hervorgerufene Acetylcholinüberschuß an den ACh-Rezeptoren führt dann letztlich zum Tode der Versuchstiere .

Mit diesen Untersuchungen war geklärt worden, daß Substanzen, bei denen der Abstand zwischen den Pyridiniumringen groß ist, zwar als Somanantidote gut wirksam sein können, aber auf Grund ihrer Toxizität für die Praxis uninteressant

sind.

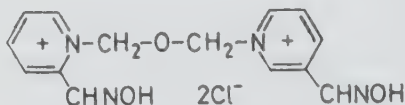
Durch diese systematischen Untersuchungen konnte letztlich die eingangs aufgestellte Hypothese (vergl. Kap. 2.) bewiesen werden , wie eine Substanz von ihrer Struktur her aussehen muß , damit sie ein gutes Somanantidot ist . Diese strukturellen Voraussetzungen wurden an vielen Beispielen bestätigt ebenso wie die Hypothese über die mögliche Wirkung der Somanantidote .

C Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es , Substanzen zu entwickeln , die nach einer Intoxikation durch Phosphonsäureester als Antidote angewendet werden können .

In der Einleitung wird die Wirkung der Phosphonsäureester auf die Nervenreizleitung (Rezeptoren , Acetylcholinesterase) geschildert und der Stand der Antidotforschung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen erläutert . Schwerpunkt der Arbeit sollte der Schutz der Acetylcholinesterase sein , da wirksame Substanzen für den Schutz der Acetylcholinrezeptoren vorhanden sind .

Bekannt war , daß diquartäre Pyridinaldoxime nach Somanintoxikation Antidotwirkung haben , z.B.



Unter Beibehaltung des Prinzips eines diquartären Salzes sollten nun die Einflüsse der verschiedensten Strukturelemente qualitativ und quantitativ ermittelt werden . Die hierzu nötigen pharmakologischen Untersuchungen führte H.OLDIGES, Grafschaft , durch .

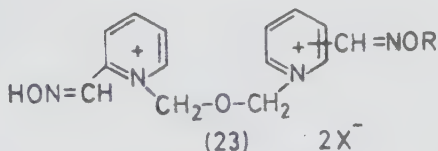
In Kapitel 1. wurden verschiedene Wirkungsweisen von Antidoten nach Somanintoxikation diskutiert . Dabei ergaben sich zwei mögliche Wirkmechanismen :

- 1.) Das Antidot schützt durch kompetitive Hemmung der AChE das Enzym vor Phosphonylierung durch Soman .
- 2.) Das Antidot schützt das Enzym durch Hem-

mung und reagiert, durch das Enzym AChE katalysiert, mit So-
man im Sinne einer Entgiftung .

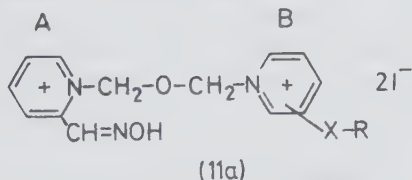
Unter diesen Voraussetzungen wurden folgende Substanztypen
dargestellt , um notwendige Strukturmerkmale zu erkennen und
zwischen diesen zu unterscheiden :

Di-quartäre Pyridiniumsalze mit Aldoxim- und Aldoximäther-
gruppen (Kap. 2.1.): Dazu wurden dreizehn Pyridin-aldoximäther
erstmalig dargestellt und zu fünfzehn unsymmetrischen diquartären
Salzen umgesetzt . Mit diesen Verbindungen gelang es zu be-
weisen , daß gut wirksame AChE-Schutzsubstanzen polare und
lipophile Bereiche haben müssen .



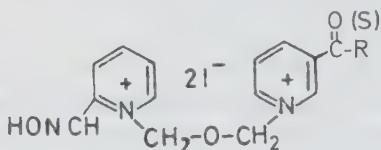
Je größer der lipophile Rest R , um so besser ist die
Schutzwirkung , doch gibt es eine obere Grenze für die Raum-
erfüllung . Steht die Oximäthergruppe in 3-Stellung so sind
die Substanzen in der Regel besser als ihre 4-Isomeren .

Variation des Abstandes und der Elektronenstruktur des
Bindeglieds (X) zwischen Pyridiniumring und lipophiler
Gruppe (R) (Kap. 2.2. bis 2.4.) .

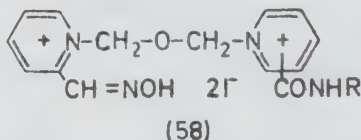


Dazu wurden vierundzwanzig diquartäre Pyridiniumsalze synthetisiert
und getestet . Durch Vergleich der Ergebnisse ließ sich die
optimale Elektronenverteilung der Gruppe (X) ermitteln .

Die besten Antidotwirkungen zeigten Substanzen , bei denen die Atomgruppe X eine polarisierbare Doppelbindung (C=S oder C=O) als Strukturmerkmal enthält . Dabei sind die 3-substituierten Salze besser als die 4-substituierten .



In Kap. 2.5. wurde an elf weiteren Substanzen die Beziehung zwischen folgender Struktur und Somanantidotwirkung bestätigt:



Es resultierten die bislang wirkungsvollsten Antidote mit AChE-Schutzwirkung , von denen fünf auf Grund ihrer therapeutischen Indices für eine praktische Anwendung geeignet sind (HY 64, HY 44 HY 60 HY 61 und HY 67).

Um abzusichern , daß diese Strukturelemente bereits in der optimalen Anordnung vorliegen , wurden acht Substanzen dargestellt, bei denen der Abstand Pyridiniumring - Carbonamidgruppe (Kap. 2.6. HY 88 , HY 97 S. 77 und HY 75 , HY 96 S. 78) und die Länge der die Pyridiniumringe verbindenden Brücke (Kap. 3. HY 89 , HY 90 , HY 91 S. 86 und UY 92 S.83) variiert ist .

Ferner wurde durch Synthese vier neuer , entsprechender Testsubstanzen (Kap. 4.) untersucht , ob das Substanzmolekül zwei positive Ladungen benötigt . Es ergab sich , daß die Anordnung der Atome des Antidotmoleküls (HY 104) bereits optimal ist , und

zwei positive Ladungen für die Anheftung des Antidotmoleküls an die AChE nicht unbedingt nötig sind .

Mit diquartären Pyridiniumverbindungen ohne Oximgruppe gelang es nachzuweisen (Kap. 5.) , daß die Esterase und nicht die AChE-Rezeptoren geschützt werden .

Letztlich wurden Versuche unternommen , mittels der erarbeiteten Resultate ein universelles Antidot gegen Phosphon- und Phosphor-ester-Intoxikation zu synthetisieren (Kap. 6.). Die hierzu erstmalig synthetisierten Substanzen (9) bewirken alle sehr guten Schutz . Die Konzeption unter der sie dargestellt wurden ist richtig , sie sind aber auf Grund ihrer relativ hohen Toxizität für eine Therapie mit Einschränkung geeignet .

D. Experimenteller Teil

Vorbemerkungen

Alle Elementaranalysen wurden in der organisch-analytischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg angefertigt .

Die Bestimmung von Schmelzpunkten erfolgte mit einem Automaten FP 1 der Firma Mettler mit einer Aufheizgeschwindigkeit von $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (im Text mit FP 1 abgekürzt) , oder mit einem HERAEUS-Fus-O-mat (im Text mit Fus abgekürzt) mit einer Aufheizgeschwindigkeit von $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, wobei der Temperaturverlauf durch einen angeschlossenen Kompensationsschreiber METRAWATT-Servogor RE 511 kontrolliert wurde .

Die IR-Spektren wurden auf einem "Infracord 137 (NaCl) " der Firma Perkin Elmer , die ^1H -NMR-Spektren mit einem Varian A 60 aufgenommen .

Zur dünnschichtchromatographischen Trennung der Substanzen wurden Cellulose-Folien MN-Polygram (Fa. MACHEREY und NAGEL , Düren) Cel 300/UV oder Kieselgel-Folien der Firma WOELM (Kieselgel F 254/366) verwandt .

Ionenaustauschchromatographie wurde mit Anionenaustauscher "Amberlite IRA-400 ; 20-50 mesh , Cl-Form " der Firma FLUKA durchgeführt .

Z-2 1-(Chlor-methoxy-methyl)-2-hydroximinomethyl-pyridinium-chlorid

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von K.SCHOENE⁶⁵⁾

12,2g (0,1 mol) 2-Hydroximinomethyl-pyridin werden unter Rühren und Erwärmen in 200 ml trockenem Chloroform gelöst. Unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit wird bei 40°C eine Lösung von 12,64 g (0,11 mol) 1,1'-Dichlor-dimethyl-äther in 60 ml trockenem Chloroform langsam zugetropft. Es wird noch 4 h bei 40°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt mit wasserfreiem Äthanol und Äther gewaschen und i.Vak. (0,1 Torr) getrocknet. Ausbeute 17,9 g (0,075 mol) (75 %) Lit.-Ausbeute 81% d.Th.

Feine farblose Kristalle, Zers. ab 139°C Lit. 138-140°C

Das Produkt wurde unter Vakuum bei 4°C aufbewahrt.

Z-4 1-(Chlormethoxy-methyl)-4-hydroximinomethyl-pyridinium-chlorid

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von I.STARK⁴²⁾

In 40 ml Methyläthylketon werden bei Raumtemperatur 2,4 g (20 mmol) 4-Hydroximinomethylpyridin gelöst. Im Verlauf einer halben Stunde wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 4,6 g (40 mmol) 1,1'-Dichlordimethyl-äther in 10 ml Methyläthylketon zugetropft. Nach 12 h wird abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und i.Vak (0,1 Torr) getrocknet.

Ausbeute 3,2 g (13,4 mmol) (67 %) Lit.-Ausbeute : 80 % d.Th.

Zers. ab 135 °C Lit. 141-143°C (Zers.)

Das Produkt wurde unter Vakuum bei 4°C aufbewahrt.

ALLGEMEINE VORSCHRIFT ZUR DARSTELLUNG von p-Toluol-sulfon-säure-estern nach einer Vorschrift des Organikums¹³⁴⁾. V 1

Zu einer gerührten Lösung von 0,5 mol des entsprechenden Alkohols in 160 g Pyridin wurden unter Kühlung mit einem Eisbad 104,5 g (0,55 mol) p-Toluolsulfonchlorid so zugegeben, daß die Reaktionstemperatur zwischen 10°C und 15°C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Aufarbeitung : Gießen der entstandenen Suspension auf 750 g Eis und 250 ml konz. Salzsäure ; Extraktion der organischen Phase mit Toluol ; Trocknen der vereinigten Extrakte über wasserfreiem Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum. Destillation des Rückstandes i.Vak. oder Umkristallisieren.

p-Toluolsulfonsäure-ethyl-ester

Die Darstellung erfolgte unter Verwendung von Äthanol nach der allgemeinen Vorschrift V1 (S.117).

Ausbeute : 57 g (0,285 mol)(57 %)	Lit.Ausbeute : 70 % d.Th.
Kp _{0,01} : 83°C	Lit Kp ₁₅ : 173 °C
Fp : 32°C (FP 1)	Lit Fp : 33 °C

p-Toluolsulfonsäure-butyl-ester

Die Darstellung erfolgte unter Verwendung von Butanol nach der allgemeinen Vorschrift V1 (S.117).

Ausbeute : 65 g (0,28 5 mol)(57 %)	Lit Ausbeute : 80 % d.Th.
Kp _{0,1} : 120°C	Lit Kp _{0,2} : 128 °C
n _D ¹⁹ : 1,5045	Lit n _D ²⁰ : 1,5044

p-Toluolsulfonsäure-2,2,2-trichlor-ethyl-ester

Die Darstellung erfolgte unter Verwendung von 2,2,2-Trichlor-äthanol nach der allgemeinen Vorschrift V1 (S. 117).

Ausbeute : 11,9 g (0,0392 mol)(78,4 %) Fp : 73 °C (FP 1)
farblose grobe Kristalle aus Methanol

Analyse : Nr. 15562(C,H) , H 5130 (S) , H 5132 (Cl)

C₉H₉Cl₃O₃S , Molmasse : 303,6

	C %	H %	Cl %	S %
ber.	35,60	2,99	35,04	10,56
gef.	35,88	2,95	35,14	10,97

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, TMS) δ = 2,71 (s; 3H, CH₃) , 4,35 (s; 2H, CH₂), 7,05-7,55 (m; 4H, Aromaten H)

65 4-tert. Butyl-benzyl-bromid 135)

Zu 37 g (0,25 mol) 4-tert. Butyl-toluol wurden bei 115 °C langsam 40 g (0,25 mol) Brom zugeotropft . Nach beendeter Bromzugabe und Bromwasserstoffentwicklung wurde abgekühlt . Aufarbeitung : Versetzen mit Äther und Neutralwaschen durch Zugabe von 1. Wasser , 2. 1 M Sodalösung und 3. Wasser , Trocknen der Ätherphase über Calciumchlorid , Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Destillation des Rückstandes über eine 25 cm lange Vigreuxkolonne . Im Vorlauf befand sich unumgesetzte Ausgangsverbindung . Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zu weiteren Synthesen eingesetzt .

Ausbeute : 29,45 g (0,13 mol)(52 %)	
Kp 1,2 : 100-102°C	Lit Kp _{0,3} : 99°C

ALLGEMEINE VORSCHRIFT ZUR DARSTELLUNG von Pyridin-aldoxim-O-alkyläthern . V2 61,62)

Nach Lösen von 6g (0,26 Grammatom) Natrium in 150 ml wasserfreiem Äthanol wurden 30,50 g (0,25 mol) Pyridin-aldoxim hinzugegeben und nach dessen vollständiger Lösung 0,25 mol des entsprechenden Alkylierungsmittel . Nach 3h Refluxieren wurde abgekühlt und folgendermaßen aufgearbeitet : Absaugen des ausgefallenen Niederschlags , Einengen des Filtrats bis zur beginnenden Kristallabscheidung , Verdünnen des Rückstandes mit Wasser , Extraktion der wässrigen Lösung mit Äther , Trocknen der ätherischen Lösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat , Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Fraktionierung des verbleibenden Öls .

4-Ethoximinomethyl-pyridin

24e

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(4)-aldoxim unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-ethyl-ester als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt .

Ausbeute : 22,6 g (0,15 mol)(60 %) $Kp_{0,05}$: 48-49 °C

n_D^{25} : 1,5343

Analyse : Nr. 9970 (CH) , 9981 (N)

$C_8H_{10}N_2O$ Molmasse : 150,2

	C %	H %	N %
ber.	63,98	6,71	18,66
gef.	63,79	6,84	18,82

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/TMS$) δ = 1,26 (t, J = 7 Hz , 3H, CH_2-CH_3), 4,04 (q, J=7 Hz; 2H, $-O-CH_2-CH_3$) , 7,1- 8,3 (m; 4H; Aromaten H), 7,6 (s; 1H, $CH=N-O$)

4-Prop -(2)-oximinomethyl-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(4)-aldoxim unter Verwendung von 2-Jodpropan als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 hergestellt .

Ausbeute : 32 g (0,195 mol)(78 %) $Kp_{0,15}$: 49°C

n_D^{25} : 1,5223

Analyse : Nr. 8023 (CH) , 8030 (N) $C_9H_{12}N_2O$ Molmasse : 164,2

	C %	H %	N %
ber.	65,85	7,38	17,07
gef.	65,93	7,56	17,20

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS) : } \delta = 1,31 \text{ (d, J=7 Hz; 6H, CH(CH}_3\text{)}_2\text{)},$
 $4,53 \text{ (dq, J=7 Hz; 1H, CH(CH}_3\text{)}_2\text{)} \quad 7,3 \text{ -}8,8 \text{ (m; 4H Aromaten H)}$
 $8,02 \text{ (s; 1H -CH=NO-)}$

4-(2-Methyl-propoximino-methyl)-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(4)-aldoxim unter Verwendung von Isobutylbromid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt .

Ausbeute : 28,96 g (0,163 mol)(65 %) $\text{Kp}_{0,1} : 61-62^\circ\text{C}$

$n_D^{25} : 1,5185$

Analyse : Nr 9968 (CH) ,9983 (N) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (178,2)

ber. C 67,39 H 7,92 N 15,72

gef. C 67,56 H 8,08 N 16,08

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS) : } \delta = 0,97 \text{ (d, J= 7Hz; 6H, CH(CH}_3\text{)}_2\text{)},$
 $2,11 \text{ (m; 1H, CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}, \quad 4,03 \text{ (d, J= 7Hz; 2H, CH}_2\text{-CH)}$
 $7,4-8,7 \text{ (m; 4H, Aromaten H) , } 8,09 \text{ (s; 1H, CH=NO)}$

24g 4-Benzyl-oximinomethyl-pyridin ^{137.)}

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(4)-aldoxim unter Verwendung von Benzylchlorid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (s. 119) hergestellt .

Ausbeute : 35 g (0,165 mol)(66 %)

Fp : $44-45^\circ\text{C}$ (FP 1)

Lit.Fp : $42-43^\circ\text{C}$

farblose Nadeln aus Petroläther (90/100)

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS) : } \delta = 5,20 \text{ (s; 2H, OCH}_2\text{)}, \quad 7,3-8,6 \text{ (m; 9H, Aromaten H) , } 7,99 \text{ (s; 1H, CH=NO)}$

Analyse : Nr.9215 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (212,2)

ber. C 73,56 H 5,70

gef. C 73,50 H 5,71

24j 4-[(4-tert.Butyl)-benzyl-oximinomethyl]-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(4)-aldoxim unter Verwendung von 4-(tert.Butyl)-benzylbromid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S. 119) hergestellt .

Ausbeute : 41 g (0,15 mol)(61 %) $\text{Kp}_{0,1} : 160-162^\circ\text{C}$, Fp : 64°C
 gelbliches Öl , das langsam erstarrte ; umkristallisiert aus

Petroläther (60/70) .

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,65

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS)}$: δ = 1,26 (s;9H,tert.Butylgruppe),
4,97 (s;2H, O-CH₂-), 7,67 (s;1H,CH=NO), 6,8-8,4 (m;8H,Aro-
maten H)

Analyse : Nr. 15490 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (268,3)

ber. C 76,08 H 7,51 N 10,44

gef. C 75,84 H 7,39 N 10,58

3-[4-(tert.Butyl)-benzyl-oximinomethyl]-pyridin 24i

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Ver-
wendung von 4-(tert.Butyl)-benzylbromid als Alkylierungs-
mittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt .

Ausbeute : 40,3 g (0.15 mol) (60 %) ; $K_{p0,01}$: 149-152°C

Fp : 31-32°C ; nach Destillation gelbliches Öl , das erstarrte ,
umkristallisiert aus Petroläther (60/70).

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS)}$: δ = 1,25(s;9H,tert.Butylgruppe),
4,93 (s;2H,O-CH₂-), 7,67(s;1H,CH=NO) , 6,8-8,4(m;8H,Aroma-
ten H)

Analyse : Nr. 15480 ; $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (268,3)

ber. C 76,08 H 7,51 N 10,44

gef. C 76,01 H 7,84 N 10,44

3-Ethoximinomethyl-pyridin 24d

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Ver-
wendung von p-Toluolsulfonsäure-ethyl-ester als Alkylierungs-
mittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt .

Ausbeute : 25,6 g (0.17 mol)(68 %) K_p 0,04 : 47 °C ;

K_p 12 : 103 °C ; n_{21}^D : 1,5372 ;

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,55

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS)}$: δ = 1,25(t,J= 7Hz;3H,CH₂-CH₃),
4,03(q,J= 7Hz;2H,CH₂-CH₃), 7,66(s;1H,CH=NO),7,5-8,3(m;4H,
Aromaten H)

24m 3-Propoximinomethyl-pyridin ⁶²⁾

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von Propylbromid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt.

Ausbeute : 32,8 g (0,20 mol)(80 %) ; $K_{p0,15}$: 54 °C
 n_D^{21} : 1,5288 , Lit. n_D^{20} : 1,5291 ; Chromatogramm :
 Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50 R_F : 0,6

24p 3-(2-Methyl-propox-iminomethyl)-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von Isobutylbromid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt.

Ausbeute : 27,6 g (0.155 mol) (62 %) ; $K_{p0,1}$: 59-60 °C ;
 n_D^{21} : 1,5209 ; Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/
 Acetonitril 50:50 ; R_F : 0,55

24n 3-Butoximinomethyl-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-butyl-ester als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt.

Ausbeute : 24,5 g (0.137 mol)(56 %) ; $K_{p0,15}$: 70 °C
 n_D^{21} : 1,5243 ; Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50 ; R_F : 0,6

24m 3-(Prop-(2)-oximinomethyl)-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von 2-Jodpropan als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt.

Ausbeute : 31,2 g (0,19 mol)(76 %) $K_{p0,2}$: 57 °C
 n_D^{20} : 1,5262 ; Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50 ; R_F : 0,6

24f 3-(Benzyl-oximinomethyl)-pyridin

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von Benzylchlorid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt.

Ausbeute : 36,1 g (0,17 mol)(68 %) $K_{p0,1}$: 134 °C
 n_D^{21} : 1,5937 ; Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50 ; R_F : 0,55

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 4,96(s;2H,O-CH₂-) ,
 7,73(s;1H,CH=NO) , 6,8-8,4 (m;9H,Aromaten H)

3-[2-(Phenyl)-ethoximinomethyl]-pyridin

24h

Die Verbindung wurde aus Pyridin-(3)-aldoxim unter Verwendung von 2-(Phenyl)-ethyl-iodid als Alkylierungsmittel nach der Vorschrift V2 (S.119) hergestellt .

Ausbeute : 34,5 g (0,1525 mol)(61 %) $Kp_{0,01}$: 130°C
 n_D^{20} : 1,5830 ; Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50 ; R_F : 0,6

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS) : δ = 2,94(t, J= 7Hz; 2H, O-CH₂-CH₂-), 4,25(t, J= 7Hz; 2H, O-CH₂-CH₂-) , 7,66(s; 1H, CH=NO) , 7,8-8,2(m; 9H, Aromaten H)

3-[2-(Hydroxy)-ethox-iminomethyl]-pyridin

24k

5,75 g (0,25 Grammatom) Natrium wurden in 150 ml Äthanol gelöst und 30,5 (0,25 mol) Pyridin-(3)-aldoxim hinzugegeben. Nach vollständiger Lösung und Zugabe von 20,125 g (0,25 mol) 2-Chloräthanol wurde der Ansatz 40 h bei Raumtemperatur aufbewahrt . Aufarbeitung erfolgte durch Filtration von ausgefallenem Natriumchlorid , Abziehen des Äthanols im Vakuum , Lösen des Rückstandes in Wasser , dreimaliges Extrahieren der wässrigen Lösung mit Chloroform , Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat ; Abdampfen des Chloroforms im Vakuum und Fraktionierung des Rückstandes .

Ausbeute : 21,6 g (0,13 mol)(52 %) ; $Kp_{0,4}$: 128-129 °C
 Fp : 43°C ; Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril R_F : 0,3

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS) : δ = 3,37(s; 1H, OH), 4,07-3,67(m; 4H, -CH₂-CH₂-) , 7,73(s; 1H, CH=NO) , 6,8 -8,3(m; 4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 9235 (CH) ; 15549 (N) ; $C_8H_{10}N_2O$ (166,2)
 ber. C 57,55 H 6,06 N 16,85
 gef. C 57,73 H 5,84 N 16,93

4-[2-(Hydroxy)-ethox-iminomethyl]-pyridin

24l

Unter Verwendung von Pyridin-(4)-aldoxim erfolgte die Darstellung unter den gleichen Bedingungen , die in der Vorschrift für die Synthese des 3-Isomeren angeführt sind .

Ausbeute : 16,8 g (0,10 mol)(40,4 %) ; $Kp_{0,2}$: 123°C
 Fp : 81-82 °C ; Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril
 R_F : 0,25

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS) : δ = 3,06 (s; 1H, OH) , 3,6-4,3
 (m; 4H, $\underline{CH_2-CH_2}$ -) , 7,63 (s; 1H, CH=NO) , 6,9-8,25 (m; 4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 15548 ; $C_8H_{10}N_2O$ (166,2)

ber. C 57,55 H 6,06 N 16,85

gef. C 57,84 H 6,15 N 16,85

3-(Cyclohexyl-oximinomethyl)-pyridin

6g(0,26 Gramm) Natrium wurden in 170 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und 30,5 g (0,25 mol) Pyridin-(3)-aldoxim hinzugegeben . Nach Entstehen einer klaren Lösung wurden mit 52,5 g (0,25 mol) Iodcyclohexan versetzt und 60 h bei Raumtemperatur der Ansatz aufbewahrt . Aufarbeitung erfolgte durch Filtration , Einengen des Filtrats im Vakuum , Versetzen des Rückstandes mit Wasser und festem Natriumhydroxid bis eine klare Lösung entstanden war , dreimaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit Äther , Trocknen des Äthers über Natriumsulfat , Abdampfen des Äthers im Vakuum und Fraktionieren des verbleibenden Rückstands .

Ausbeute : 6,1 g (0,03 mol) (12%) ; $Kp_{0,1}$: 104 °C

Fp : 30-31 °C , farblose Nadeln aus Petroläther (30/50)

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,7

Analyse : Nr. 15512 ; $C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3)

ber. C 70,55 H 7,90 N 13,72

gef. C 70,54 H 7,92 N 14,00

3-(tert.Butox-iminomethyl)-pyridin

Unter Verwendung von tert. Butylbromid erfolgte die Darstellung unter den gleichen Bedingungen , die in der Vorschrift für die Synthese von 3-(Cyclohexyl-oximinomethyl)-pyridin angeführt sind .

Ausbeute : 2,27 g (12,7 mmol)(5,1%) ; $Kp_{0,1}$: 53-54°C

n_D^{19} : 1,5192

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS) : δ = 1,30 (s; 9H, tert. Butylgruppe)
 7,67 (s; 1H, $\underline{CH=NO}$) , 6,9-8,35 (m; 4H, Aromaten-H)

4-(tert.Butox-iminomethyl)-pyridin

Unter Verwendung von tert. Butylbromid und Pyridin-(4)-aldoxim erfolgte die Darstellung unter den gleichen Bedingungen, die in der Vorschrift für die Synthese von 3-(Cyclohexyl-oximinomethyl)-pyridin (S.125) angeführt sind.

Ausbeute : 2,58 g (14,5 mmol) (5,8 %) Kp 0,08 : 49-50 °C
 n_D^{25} : 1,5142

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3/TMS) : δ = 1,37(s; 9H, tert. Butylgruppe), 7,99(s; 1H, $\text{CH}=\text{NO}$), 7,4-8,6 (m; 4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 9969(CH) , 8031 (N) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (178,2)

ber. C 67,39 H 7,92 N 15,72

gef. C 67,15 H 8,11 N 15,60

4-(tert.Butox-iminomethyl)-1-methyl-pyridinium-iodid HY 29

1,78 g (10 mmol) Pyridin-(4)-aldoxim-O-tert. butyl-äther wurden in 20 ml absolutem Aceton gelöst und nach Zugabe von 1,5 g (10,5 mmol) Methyljodid unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt. Der aus der gelb-orange gefärbten Lösung ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen. Die Substanz ist löslich in Aceton und Chloroform. Reinigung : Lösen der Substanz in Methanol und Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung. Nach Aufbewahren dieser Lösung im Tiefkühlfach (-20°C) wurde die Substanz in Form gelber Nadeln erhalten.

Ausbeute : 3g (9,36 mmol) (93,6 %) ; Fp : 223-225°C (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,9

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) δ = 1,33(s; 9H, tert. Butylgr.), 4,20(s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 8,08 (s; 1H, $\text{CH}=\text{NO}$), 7,9-8,65 (m; 4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 9438(CH); 93514(I); 9403(N) ; $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}$ (320,2)

ber. C 41,25 H 5,35 N 8,75 I 39,64

gef. C 41,33 H 5,45 N 9,14 I 39,40

ALLGEMEINE VORSCHRIFT für die Quaternierung von 125)
Pyridinderivaten mit 1,1'-Diioddimethyl-äther V3

1,15 g (10 mmol) 1,1'-Dichlordimethyl-äther, 6g Natriumiodid und 20 mmol der zu quaternierenden Pyridin-verbindung werden in 50 ml absolutem Aceton bei Raumtemperatur und unter Ausschuß von Luftfeuchtigkeit 6 h lang gerührt. Nach Absaugen des gelben Niederschlages und Waschen mit Aceton wird aus möglichst wenig Wasser umkristallisiert. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser/Alkohol-Gemischen.

Y 34 4,4'-Di(ethoximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3.

Ausbeute : 4,73 g (79 %) Fp : 195°C (Fus)
gelb-orange Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,75

Analyse : Nr. 9436 (CH); 9386 (N); H3515(I); $C_{18}H_{24}I_2N_4O_3$ (598,2)
ber. C 36,13 H 4,03 N 9,36 I 42,08
gef. C 36,06 H 4,16 N 9,33 I 41,97

Y 16 4,4'-Di(prop-(2)-oximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3

Ausbeute : 4,2 g (67 %) ; Fp : 199°C (Fus)
gelbe Blättchen aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,9

Analyse : Nr. 8290 (CH); 8606(N); H3185(I); $C_{20}H_{28}I_2N_4O_3$ (626,3)
ber. C 38,32 H 4,57 N 8,94 I 40,53
gef. C 38,08 H 4,61 N 8,92 I 40,88

Y 17 4,4'-Di(isobutoximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3

Ausbeute : 4,84 g (74 %) ; Fp : 159°C (Fus)
gelb-orange Blättchen aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,95

Analyse : Nr. 8296(CH); 8607(N); H3186(I); $C_{22}H_{32}I_2N_4O_3$ (654,4)
ber. C 40,35 H 4,92 N 8,55 I 38,78
gef. C 39,72 H 4,98 N 8,63 I 38,54

4,4'-Di(benzyloximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 40

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3 (S.126).

Ausbeute : 6,72 g (93 %) ; Fp : 242°C (Fus)
orange Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,8

Analyse : Nr.9437(CH);H3513(I) ; $C_{28}H_{28}N_4I_2O_3$ (722,4)

ber. C 46,55 H 3,91 I 35,14

gef. C 46,49 H 3,99 I 35,08

4,4'-Di[4-(tert.butyl)-benzyl-oximinomethyl]-1,1'-oxydime-
thylen-di(pyridiniumiodid)

HY 46

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3 (S.126).

Ausbeute : 7,3 g (87,5 %) ; Fp : 192°C (Fus) orange
Kristalle aus Methanol , wenig löslich in Wasser .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,85

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ =1,27(s;2x9H,tert.Butyl-
gruppen), 5,33(s;2x2H,-CH₂-O) , 6,37(s;2x2H,O-CH₂-N) ,
8,71 (s;2x1H,CH=NO) , 7,4-9,4 (m;2x8H,Aromaten H)

Analyse: Nr.10496(CH);H3775(I) ; $C_{36}H_{44}N_4I_2O_3$ (834,6)

ber. C 51,81 H 5,31 I 30,42

gef. C 51,66 H 5,24 I 30,19

3,3'-Di[4-(tert.butyl)-benzyl-oximinomethyl]-1,1'-oxydime-
thylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3 (S.126)

HY 47

Ausbeute : 7,1 g (85 %) ; Fp : 192 °C (Fus) gelb-
orange Kristalle aus Methanol, wenig löslich in Wasser

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,9

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ =1,27(s;2x9H,tert.Butyl-
gruppen) , 5,30(s;2x2H,-CH₂-ON=) , 6,39(s;2x2H,O-CH₂-N),
8,66(s;2x1H,CH=NO),7,3-9,7(m,2x8H,Aromaten H)

Analyse : Nr. 9441(CH);H3516(I) ; $C_{36}H_{44}I_2N_4O_3$ (834,6)

ber. C 51,81 H 5,31 I 30,42

gef. C 51,85 H 5,46 I 30,66

HY 28 3,3'-Di(tert.butoximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V3 (S.126).

Ausbeute : 5,5 g (84 %) ; Fp : 190°C (Fus) gelbe Kristalle aus Äthanol/Wasser .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,9

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : δ = 1,33(s; 2x9H, tert. Butylgr.), 6,07 (s; 2x2H, N-CH₂-O) , 8,08 (s; 2x2H, CH=NO) , 7,8-9,1 (m; 2x4H, Aromaten-H)

Analyse: Nr. 9435(CH); H3512(I) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (654,3)

ber. C 40,35 H 4,92 I 38,78

gef. C 40,25 H 4,95 I 38,71

ALLGEMEINE VORSCHRIFT für die Quaternierung von Pyridinderivaten mit Z-2-I V4

Zu einer gerührten Suspension von 2,37 g (10 mmol) Z-2 und 6g Natriumiodid in 50ml wasserfreiem Aceton oder Acetonitril werden 10 mmol des zu quaternierenden Pyridinderivats gegeben . Nach 6 h Rühren bei Raumtemperatur und unter Ausschluß vom Luftfeuchtigkeit wird abgesaugt und der gelbe Niederschlag mit Aceton gewaschen . Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus möglichst wenig Wasser ; wobei zur Beschleunigung der Kristallisation mit einem Körnchen Rohprodukt angeimpft wurde . Weitere Reinigung : Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser - Gemischen .

HY 22 4-Ethoximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V4 (Aceton als Solvens) .

Ausbeute : 4,25 g (74,5 %) ; Fp : 140-142°C (Zers.) (Fus) orange-gelbe Kristalle aus wässrigem Isopropanol ; das Produkt kristallisiert nur langsam .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : δ = 1,29(t, J= 7Hz; 3H, CH₂-CH₃) , 4,21(q, J= 7Hz; 2H, O-CH₂-CH₃) , 6,04 u. 6,11 (s, s; 2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N) , 7,75-9,1 (m; 10H, Methin-H + Aromaten H) , 12,66 (s; 1H , OH)

Analyse : Nr. 9053(CH); 9016(N); H3402(I) ; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (570,2)

ber. C 33,70 H 3,54 N 9,82 I 44,55

gef. C 33,47 H 3,45 N 9,52 I 44,75

3-Ethoximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 19

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,2 g (91%) ; Fp : 130-132°C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Isopropanol , das Produkt kristallisiert langsam .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : δ = 1,34(t, J= 7Hz; 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) , 4,32(q, J= 7Hz; 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) , 6,35 u. 6,51 (s, s; 2x2H, N- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$) , 13,35 (s; 1H, OH) , 8,15-9,6 (m; 10H, Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr 9460(CH) ; H3568 (I) ; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (570,2)
ber. C 33,69 H 3,54 I 44,55
gef. C 33,45 H 3,71 I 44,30

4-Benzoyloximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 23

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,82 g (92 %) ; Fp : 155-157°C (Zers.)(Fus) orange Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,75

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : δ = 5,15 (s; 2H, N-O- $\text{CH}_2\text{-}$) , 6,01 u. 6,19 (s, s; 2x2H, N- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$) , 12,66 (s; 1H, OH) , 6,9-9,1 (m; 15H, Methin H und Aromaten H)

Analyse : Nr. 9051(CH); 9022(N); H3400(I); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (632,3)
ber. C 39,89 H 3,51 N 8,86 I 40,15
gef. C 40,11 H 3,66 N 8,95 I 40,05

3-Benzoyloximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 24

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,37 g (85 %) ; Fp : 121-123 °C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60 : 20 : 20 R_F : 0,75

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : $\delta = 5,10$ (s; 2H, $\text{NO-CH}_2\text{-}$) ,
 6,03 u. 6,19 (s,s; 2x2H, $\text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$) , 12,65 (s; 1H, OH) ,
 6,9-9,1 (m; 15H, Methin H u. Aromaten H)
 Analyse : Nr. 9052(CH); 9015(N); H3401(I); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (632,3)
 ber. C 39,89 H 3,51 N 8,86 I 40,15
 gef. C 39,60 H 3,63 N 8,47 I 39,83

HY 51 2-Hydroximinomethyl-3'-(2-Phenyl-ethoximinomethyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 4,2 g (65 %) ; FP : 126-128 °C (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 ; R_F : 0,8

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) $\delta = 3,03$ (t, J= 6Hz; 2H, $\text{NO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$),
 4,38 (t, J= 6Hz; 2H, $\text{NO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) , 6,22 u. 6,35 (s,s; 2x2H,
 $\text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$) , 12,72 (s; 1H, OH) , 6,8-9,3 (m, 15H, Methin
 H und Aromaten H)

Analyse : Nr. 10771(CH); H3869(I) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (646,3)
 ber. C 40,88 H 3,74 I 39,28
 gef. C 40,64 H 3,75 I 39,16

HY 53 4-(4-tert. Butyl-benzyl-oximinomethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 3,79 g (55 %) ; Fp. : 120-122 °C (Zers.)(Fus)
 gelb-orange Kristalle aus wässrigem Äthanol .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 ; R_F : 0,9

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) $\delta = 1,28$ (s; 9H, tert. Butylgr.),
 5,22 (s; 2H, $\text{NO-CH}_2\text{-}$) , 6,13 u. 6,31 (s,s; 2x2H, $\text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$),
 12,69 (s; 1H, OH) , 7,05-9,2 (m; 14H, Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 10495(CH) ; H3608(I) ; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (688,4)
 ber. C 43,62 H 4,39 I 36,88
 gef. C 43,63 H 4,48 I 36,77

3-(4-tert. Butyl-benzyl-oximinomethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 52

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 7,42 g (68,5 %) ; Fp : 132-134°C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,9

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 1,25(s;9H,tert. Butylgr.), 5,25(s;2H,NO-CH₂-), 6,35 u. 6,52 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N) 13,14(s;1H,OH) , 7,2-9,6 (m,14H,Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 10494(CH) ; H3773(I) ; C₂₅H₃₀I₂N₄O₃ (688,4)

ber. C 43,62 H 4,39 I 36,88

gef. C 43,46 H 4,49 I 36,77

4-(2-Hydroxy-ethoximinomethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 33

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,22 g (89 %) ; Fp : 226-228°C (Zers.)(Fus) gelb-orange Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,4

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 3,3-4,4(m;5H,CH₂-CH₂-OH), 6,00 u. 6,19 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N) , 12,62(s;1H,NOH) , 7,7-9,1(m;10H,Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 9469 ; C₁₆H₂₀I₂N₄O₄ (586,2)

ber. C 32,78 H 3,44

gef. C 32,63 H 3,51

3-(2Hydroxy-ethoximinomethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 32

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,22 g (89 %) ; Fp : 152-154 °C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,35

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS) : } \delta = 3,4-4,5(\text{m}; 5\text{H, CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}),$
 $6,31 \text{ u. } 6,47 (\text{s,s}; 2 \times 2\text{H, N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}) , 13,20(\text{s}; 1\text{H, NOH}) ,$
 $8,1-9,4 (\text{m}; 10\text{H, Methin H u. Aromaten H})$
 Analyse : Nr. 9444(CH) ; $\text{H } 3522(\text{I})$; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4(586,2)$
 ber. C 32,78 H 3,44 I 43,36
 gef. C 32,60 H 3,26 I 43,37

HY 31 3-tert.Butoximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,8 g (97 %) ; Fp : $167-169^\circ\text{C}$ (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 $60:20:20 \text{ } R_F : 0,75$

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS) : } \delta = 1,94 (\text{s}; 9\text{H, tert. Butylgr.}),$
 $6,32 \text{ u. } 6,46 (\text{s,s}; 2 \times 2\text{H, N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}) , 13,17 (\text{s}; 1\text{H, OH})$
 $6,8-9,5(\text{m}; 10\text{H, Methin H u. Aromaten H})$
 Analyse : Nr. 9468(CH); $\text{H } 3521(\text{I})$; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3(598,2)$
 ber. C 36,13 H 4,03 I 42,08
 gef. C 35,95 H 4,08 I 41,84

HY 56 3-(Cyclohexyl-oximinomethyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-
oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,1 g (80,5 %) ; Fp : $125-127^\circ\text{C}$ (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 $60:20:20 \text{ } R_F : 0,9$

Analyse : Nr. 10820(CH) ; 12285(N) ; $\text{H } 3900(\text{I})$
 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{I}_2 \times 1/2 \text{ H}_2\text{O} (633,3)$
 ber. C 37,93 H 4,30 N 8,85 I 40,08
 gef. C 37,81 H 4,58 N 8,68 I 40,29

HY 49 2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-propox-(1)-
iminomethyl-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 4,8 g (82 %) ; Fp. : 147-149°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,8

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 1,06 (t, J= 7Hz, 3H
-O-CH₂-CH₂-CH₃) , 1,4-2,1(m; 2H, -O-CH₂-CH₂-CH₃) 4,12(t,
J= 7Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-CH₃) , 6,19 u. 6,35 (s, s; 2x2H,
N-CH₂-O-CH₂-N) , 12,63 (s; 1H, OH) , 7,7-9,1 (m; 10H, Methin
H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 9789(CH); H3598(N); C₁₇H₂₂I₂N₄O₃ (584,2)

ber. C 34,94 H 3,61 I 43,45

gef. C 34,68 H 3,76 I 43,52

3-Butox-(1)-iminomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy- HY 50
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 3,92 g (66,5%) ; Fp. : 115-117°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,8

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 0,7-2,1(m; 7H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) ,
4,23(t, J=7Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) , 6,35 u. 6,51 (s, s;
2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N) , 13,27 (s; 1H, OH) , 7,9-9,6 (m; 10H,
Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 10160(CH); H3684(I); C₁₈H₂₄I₂N₄O₃ (598,2)

ber. C 36,13 H 4,03 I 42,08

gef. C 36,11 H 4,25 I 42,49

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-(prop-(2)-ox- HY 63
iminomethyl)-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) .
in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,32 g (91 %) ; Fp. 143-145°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,75

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 1,33(d, J= 6Hz; 6H, CH-(CH₃)₂) ,
4,32(sp, J= 6Hz; 1H, CH-(CH₃)₂) , 6,36 u. 6,52 (s, s; 2x2H
N-CH₂-O-CH₂-N) , 13,18 (s; 1H, OH) , 8,1-9,6(m; 10H, Methin H

u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 11092(CH); 12282(N); H3985(I); $C_{17}H_{22}I_2N_4O_3$ (584,2)
 ber. C 34,94 H 3,61 N 9,58 I 43,45
 gef. C 34,99 H 3,71 N 9,87 I 43,41

HY 57 3-Isobutoximinomethyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S. 128) in Aceton als Solvens

Ausbeute : 4,4 g (73,5 %) ; Fp. : 126-128°C (Zers.) (Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,8

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 0,96(d, J = 6,5 Hz ; 6H
 $CH-(CH_3)_2$) , 1,8-2,4(m; 1H, $CH_2-\underline{CH}-(CH_3)_2$) , 4,04(d, J = 6,5 Hz ;
 2H, $O-\underline{CH_2}-CH$) , 6,37 u. 6,52 (s, s; 2x2H, $N-CH_2-O-CH_2-N$) , 13,19
 (s; 1H, OH) , 8-9,6 (m; 10H, Methin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 10817(CH); H3901(I); $C_{18}H_{24}I_2N_4O_3$ (598,2)
 ber. C 36,13 H 4,03 N 9,36 I 42,08
 gef. C 35,95 H 4,09 N 9,31 I 42,18

HY 18 4-tert. Butyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S. 128) in Aceton als Solvens

Ausbeute : 5,4g (97,5%) ; Fp. : 144-146°C (Zers.) (Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,75

Analyse : Nr. 8557 $C_{17}H_{23}N_3I_2O_2$ (555,2)
 ber. C 36,77 H 4,17
 gef. C 36,78 H 4,30

30a 3-Methoxy-pyridin 73)

13 g (0,125 mol) Nitrosomethylharnstoff wurden portionsweise in 50 ml einer mit 100 ml Äther überschichteten, 40 prozentigen, gekühlten wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde die ätherische Phase abgetrennt und über festem Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels und Köhlen der ätherischen Lösung auf -15°C, wurden in 1,5 h 9,5 g (0,1 mol) 3-Hydroxypyridin, in 100 ml tert. Butanol gelöst, zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur zwischen -10°C und -15°C gehalten wurde. Nachdem der Ansatz über Nacht bei Raumtempera-

tur aufbewahrt worden war, wurde folgendermaßen aufgearbeitet: Einengen im Vakuum, versetzen mit 100 ml Wasser, mit Äther extrahieren, trocknen der Ätherphase über Natriumsulfat, abdampfen des Lösungsmittels und Fraktionierung des Rückstandes im Vakuum.

Ausbeute: 2,6 g (23,55 %)

Lit. Ausb. 68 %

Kp_D¹⁴: 71-72°C

Lit. Kp_D¹²: 70-71°C

n_D²⁰: 1,5192

Lit. n_D²⁰: 1,5202

Fp (Hydrochlorid): 159°C (FP 1)
aus Aceton/Äthanol

Lit. Fp: 160-161°C

Chromatogramm: Kieselgel; Chloroform/Acetonitril; 50:50
R_F: 0,5

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): δ = 3,6 (s; 3H, OCH₃), 6,8-7 (m; 2H, Pyridin H, H(4) u. H(5)), 7,77-8,02 (m; 2H, Pyridin-H, H(2) u. n(6))

2-Hydroximinomethyl-3'-methoxy-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid) HY 25

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V4 (S. 128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 4,8 g (90,7 %); Fp: 151-153°C (Zers.) (Fus) goldgelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm: Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F: 0,45

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS): δ = 3,57 (s; 3H, OCH₃), 6,03 u. 6,22 (s, s; 2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N), 8,33 (s; 1H, CH=NO), 12,65 (s; 1H, OH), 7,7 - 9 (m; 8H, Pyridin H)

Analyse: Nr. 9094(CH); 9102(N); H 3421(I)
C₁₄H₁₇I₂N₃O₃ (529,1)

ber C 31,78 H 3,28 N 7,94 I 47,97

gef C 31,53 H 3,35 N 7,71 I 48,25

4-Methoxy-pyridin 74)

30b

2,75 g (0,12 Gramm) Natrium wurden in 20 ml abso-lutem Methanol gelöst und innerhalb von 20 min 11,3 g (0,1 mol) 4-Chlor-pyridin hinzuge tropft. Nachdem bei einer Innentem-peratur von 92°C die Reaktionsmischung 2,5 h lang refluxiert worden war, wurde auf -15°C abgekühlt, mit 10 g Trocken-eis versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der verbleibende Rückstand fraktioniert.

Ausbeute : 6,87 g (63 %)

Lit. Ausbeute : 86 %

Kp₁₂ : 68 -70°C

Lit. Kp 18 : 75-77°C
Kp 50 : 107°C

n_D²¹ : 1,5177

n_D²⁵ : 1,5148

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50
R_F:0,26

HY 30 2-Hydroximinomethyl-4'-methoxy-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 5,1 g (96,4 %) ; Fp : 246-248°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,45

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 4,14(s;3H,OCH₃), 6,12 u.
6,42 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N) , 8,67(s;1H,CH=NO), 13,15
(s;1H,OH) , 7,7-9,4(m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 9442(CH) ; 9401 (N) ; H 3519(I)
C₁₄H₁₇I₂N₃O₃ (529,1)

ber. C 31,78 H 3,28 N 7,94 I 47,97
gef. C 31,64 H 3,30 N 7,79 I 48,24

3-Phenoxy-pyridin 76a)

28,5 g (0,3 mol) 3-Hydroxy-pyridin und 16,8 g (0,3 mol) Kaliumhydroxid wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 150°C zusammengeschmolzen . Dann wurden weitere 4,75 g (50 mmol) 3-Hydroxy-pyridin , 40 g basisches Kupfercarbonat und 100 ml Brombenzol hinzugegeben und 3h bei 150°C belassen . Nach weiteren 20 h bei 180°C erfolgte die Aufarbeitung : Versetzen der abgekühlten Lösung mit Äther , Filtration , Ausschütteln der Ätherphase mit N Natronlauge , Trocknen über wasserfreiem Kaliumcarbonat , Einleiten eines Chlorwasserstoffstroms in die ätherische Lösung , vom ausgefallenen Öl dekantieren , das ölige Produkt in Wasser lösen , mit wässriger Pottaschelösung alkalisch machen , die wässrige Lösung ausäthern , den Äther über wasserfreier Pottasche trocknen , Abziehen des Äthers und Destillation des Rückstandes im Vakuum .

Ausbeute : 15,35 g (0,09 mol)(25,6 %)

Kp₁ : 102°C

Lit. Kp₁₇ : 147-148°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,65 n_D^{20} : 1,5825

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3/TMS) : δ = 6,93-7,58 (m; 7H, Phenylgr. u. Pyridin H(4) u. H(5)) , 8,3-8,5 (m; 2H, Pyridin H(2) u. H(6))

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen - 3'-phenoxy- di- (pyridiniumiodid) HY 74

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 5,3 g (89,6 %) ; Fp. : 147-149°C (Zers.) (Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,6

Analyse : Nr. 11464 (CH) ; 11460 (N) ; H4092 (I)
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (591,2)

ber. C 38,60 H 3,24 N 7,11 I 42,94
gef. C 38,30 H 3,35 N 7,55 I 42,71

3-Benzyl-oxy-pyridin ⁷⁹⁾

36

Aus 1,15 g (50 mGrammatom) Natrium und 25 ml Methanol wurde eine Lösung hergestellt , zu der erst 4,75 (50 mmol) 3-Hydroxypyridin , in 25 ml Methanol gelöst , und dann 12,5 g (50 mmol) N-Benzyl-N,N-dimethyl-anilinium-chlorid , in 25 ml Methanol gelöst , gegeben wurde . Ohne von dem ausgefallenen Niederschlag zu filtrieren wurde diese Suspension in 10 min in 150 ml siedendes Xylol eingetropf . Die Badtemperatur betrug 150 - 160°C, und es wurde unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet. Nachdem alles Methanol abdestilliert war , wurde der Ansatz noch 1h bei 150 - 160°C gehalten . Aufarbeitung: Filtration , Abdestillieren des Xylols , Rückstand in Äther lösen , die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung waschen , Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat , Abdampfen des Äthers und Fraktionierung des Rückstandes .

Ausbeute : 5,58 g (60,3 %)

Lit. Ausb 37,7 %

$\text{Kp}_{0,05}$: 106°C

Lit $\text{Kp}_{0,6}$: 114°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50

R_F : 0,6 ; Nebenprodukte : R_F : 0,85 (N,N-Dimethylanilin)

u. R_F : 0,01 (3-Hydroxypyridin)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS) : $\delta = 5,07(\text{s}; 2\text{H}, \text{O}-\text{CH}_2-)$,
 8,2 - 8,5(m; 2H, Pyridin H(2) u. H(6)), 7,1-7,5(m; 7H,
 Phenylrest u. Pyridin H(4) u. H(5))

Weitere Reinigung des Rohprodukts : 1,85 g (10 mmol)
 wurden in 200 ml Äther gelöst und die ätherische Lösung
 mit Chlorwasserstoff gesättigt . Der farblose Niederschlag
 wurde abgesaugt , mit Äther gewaschen und aus Aceton um-
 kristallisiert .

Ausbeute : 1,75 g (78,9 %) Fp : 140-141 $^{\circ}\text{C}$ (Fp 1)

3-Benzyl oxy-pyridin-hydrochlorid Chromatogramm :

Kieselgel ; Äthanol R_F : 0,6 (kein Nebenprodukt)

Analyse : Nr. 12872 (CH) ; 12854 (N) ; H 4460 (Cl)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOCl}$ (221,7)

ber. C 65,01 H 5,46 N 6,32 Cl 15,99

gef. C 64,80 H 5,62 N 5,81 Cl 16,15

HY 76 3-Benzyl oxy-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di-
 (pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,6 g (85,9 %) ; Fp : 137-139 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,85

Analyse: Nr. 12537(CH) ; 12524(N) ; H 4371(I)

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{I}_2\text{O}_3$ (605,2)

ber. C 39,69 H 3,50 N 6,94 I 41,94

gef. C 39,51 H 3,64 N 6,90 I 41,94

39 3-Pyridin-thiol 82)

32 g (0,2 mol) 3-Pyridin-sulfonsäure wurden mit 82 g
 (0,4 mol) Phosphorpentachlorid vermischt und 3 h auf 150 $^{\circ}\text{C}$
 erhitzt . Nach Abkühlen wurde der Ansatz mit 150 ml was-
 serfreiem Xylol versetzt und im Wasserstrahlpumpenvakuum
 Xylol und Phosphorhalogenide abdestilliert . Die Reini-
 gungsoperation wurde noch zweimal wiederholt , wobei die
 Badtemperatur zum Schluß auf 110 $^{\circ}\text{C}$ gesteigert wurde . Das
 so erhaltene 3-Pyridin-sulfochlorid wurde ohne weitere Rei-
 nigung für folgende Operationen verwandt .

15 g roter Phosphor und 1 g Iod wurden in einer Mischung
 von 110 ml Eisessig und 28 ml Wasser suspendiert und zum
 Sieden erhitzt . Durch ein 30 cm langes verschließbares

Glasrohr wurde das Pyridin-sulfochlorid portionsweise so langsam zugegeben, daß die heftige Reaktion unter Kontrolle gehalten werden konnte. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h lang refluxiert und dann folgendermaßen gearbeitet: Filtration, Auswaschen des Filterkuchen mit 3 x 50 ml konz. Salzsäure, Einengen der vereinigten Filtrate im Vakuum, Versetzen mit Wasser, Zugabe von festem Natriumhydroxid unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre bis zur alkalischen Reaktion, Extrahieren mit 50 ml Toluol, Extrakt verwerfen, viermaliges Extrahieren mit je 100 ml Chloroform, Trocknen des Chloroforms über Natriumsulfat, Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum, zuletzt bei 0,1 Torr. Es kristallisiert das gelbe zurückbleibende Öl.

Ausbeute : 8,5 g (0,077 mol) (26 %) Lit. Ausbeute : 25 %
 Fp. : 74 - 75°C (FP 1) Lit. Fp. 74-78°C

Benzyl-pyridyl-(3)-sulfid

41

Nach Lösen von 2,3 g (0,1 Grammatom) Natrium in 100 ml absolutem Äthanol wurden nacheinander 11,1 g (0,1 mol) 3-Pyridin-thiol und 13 g (0,103 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Nach 5 h Refluxieren wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert, der Alkohol im Vakuum abgedampft, 100ml halbkonz. Salzsäure hinzugegeben, mit Äther extrahiert und der Extrakt verworfen. Die wässrige Lösung wurde mit Soda alkalisch gestellt, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Fraktionierung des Rückstands führte zum Erhalt eines Öls, das erst nach Lösen in Petroläther (60/70) kristallisierte.

Ausbeute : 15,3 g (76 %) Kp 0,1 : 106°C
 Fp : 67°C Nadeln aus Petroläther(60/70)

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform/Acetonitril 50:50
 R_f : 0,8

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3/TMS) : δ = 4,07 (s; 2H, S- CH_2 -); 6,97-7,67(m; 7H, Pyridin H(4)u.H(5), Phenylgr.) 8,32 -8,67 (m; 2H, Pyridin H(2)u.H(6))

Analyse : Nr. 15364(CHN); H5072(S); $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$ (201,3)
 ber. C 71,60 H 5,51 N 6,96 S 15,93
 gef. C 71,84 H 5,44 N 6,71 S 15,85

Benzyl-pyridyl-(3)-sulfoxid

42

Zu 10 g (50 mmol) Benzyl-pyridyl-(3)-sulfid, in 40 ml Eisessig gelöst, wurden 5 ml einer 30 proz. wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Nach 3 h Rühren bei 80°C wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und der ausgefallene weiße Niederschlag abgesaugt. Umkristallisieren aus Eisessig führte zu einem analysenreinen Produkt.

Ausbeute : 7,93 g (36,5 mmol) (73 %) ; Fp : 131°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,25

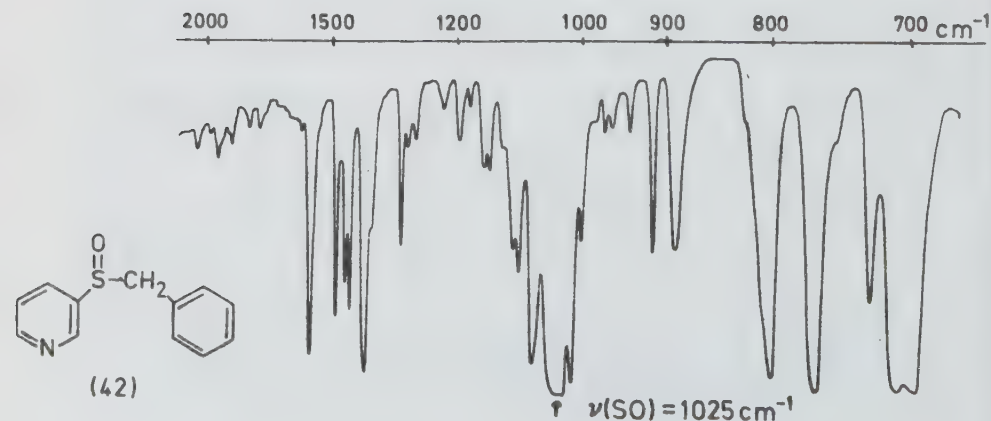
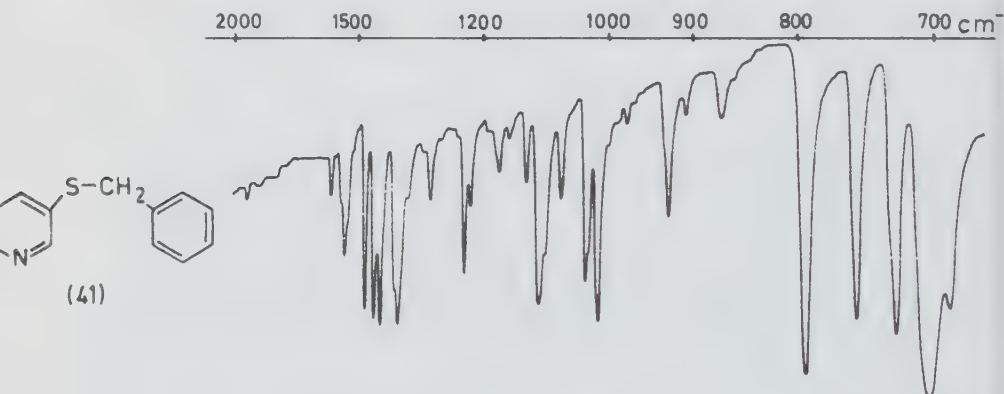
$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3/TMS) : δ = 4,13 (s; 2H, SOCH_2 -), 6,68-7,88 (m; 7H, Phenylgr. u. Pyridin H(4) u. H(5)) , 8,42-8,77 (m; 2H, Pyridin H(2) u. H(6))

Analyse: Nr. 13802(CH); H4728(S); $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (217,3)

ber. C 66,33 H 5,10 N 6,45 S 14,75

gef. C 66,26 H 5,10 N 6,41 S 14,74

IR-Spektren von 41 und 42 : fest in KBr (1:200)



Benzyl-pyridyl-(3)-sulfon

43

2,17 g (10 mmol) Benzyl-pyridyl-(3)-sulfoxid wurden in 20 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 ml 30 proz. wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung 6 h refluxiert. Nach Abkühlen und Zugabe von 10 ml Wasser fiel ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert wurde. Die Substanz ließ sich aus Methanol oder Chloroform/Petroläther (60/70) umkristallisieren.

Ausbeute : 1,66 g (71 %) Fp. : 159-160°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril; R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS): } \delta = 4,73 \text{ (s; 2H, SO}_2\text{-CH}_2\text{-)}$

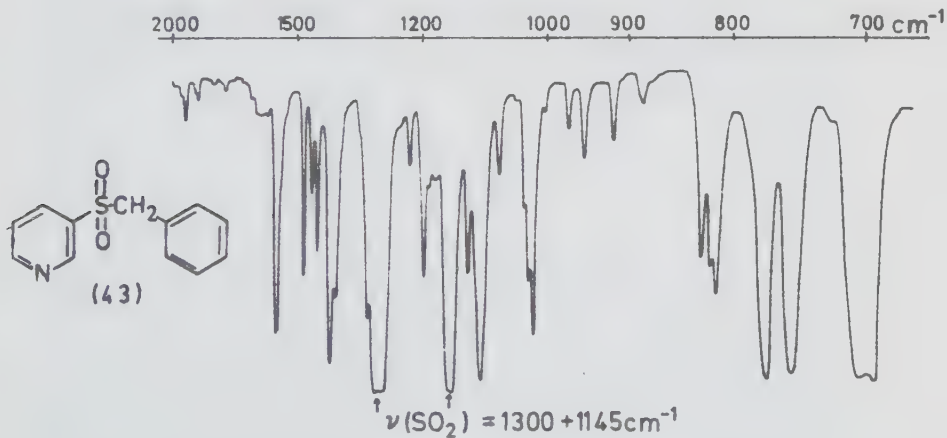
6,95 - 8,7 (m; 9H, Aromaten H)

Analyse: Nr 13803(CH) ; H 4729 (S) ; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (233,3)

ber. C 61,78 H 4,75 N 6,00 S 13,75

gef. C 61,75 H 4,95 N 6,17 S 13,93

IR-Spektrum von 43 : fest in KBr (1:200)



3-Benzyl-thio-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-
di(pyridiniumiodid)

HY 93

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute : 6,48 g (96 %) ; Fp : 139 - 141°C (Zers.)(Fus)
gelbe Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,85

Analyse : Nr. 14234(CHN);H4794(I); $C_{20}H_{21}I_2N_3O_2S$ (621,3)
 ber. C 38,66 H 3,41 N 6,76 I 40,86
 gef. C 38,32 H 3,30 N 6,63 I 40,66

HY 94 3-Benzyl-sulfinyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S. 128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 7,26 g (87,8 %) ; Fp : 149-151°C (Zers.)(Fus)
 orange-rote Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,8

Analyse : Nr. 14240 (CHN);H4795 (I)
 $C_{20}H_{21}I_2N_3O_3S$ (637,3)
 ber. C 37,69 H 3,32 N 6,59 I 39,83
 gef. C 37,74 H 3,24 N 6,64 I 39,83

HY 95 3-Benzyl-sulfonyl-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 5,9 g (90 %) ; Fp. : 147-149°C (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,85

Analyse : Nr. 14241(CHN);H4796(I); $C_{20}H_{21}I_2N_3O_4S$ (653,3)
 ber. C 36,77 H 3,24 N 6,43 I 38,86
 gef. C 36,96 H 3,10 N 6,45 I 38,64

44a 3-Pyridin-carbaldehyd-phenylhydrazon 87)

Zu 10,7 g (0,1 mol)3-Pyridin-carbaldehyd , in 20 ml Methanol gelöst , wurden unter Stickstoffatmosphäre 15 ml Phenylhydrazin getropft und 1h gerührt . Nach Stehenlassen über Nacht wurde mit 100 ml M Kaliumcarbonatlösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt , mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert .

Ausbeute : 11,1 g (56,3 %) gelbliche Kristalle

Fp. : 157-158°C (FP 1) Lit Fp. : 158°C
 Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril R_F : 0,5

4-Pyridin-carbaldehyd-phenylhydrazon ⁸⁶⁾

44b

Zu 10,7 g (0,1 Mol) 4-Pyridin-carbaldehyd wurden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 10 ml Phenylhydrazin gegeben. Nach 15 min wurden 40 ml Methanol zugegeben und noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Absaugen des gelben Niederschlags wurde dieser aus Äthanol umkristallisiert. Sublimation im Vakuum (0,1 Torr) ergab ein dünnschicht-chromatographisch einheitliches Produkt.

Ausbeute : 14,75 g (70 %) ; Fp. 178-179°C; Lit. Fp. 178-179°C
Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril R_F : 0,6

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-phenylhydrazo-
nomethyl-di(pyridiniumiodid) HY 62

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 5,2g (86 %) ; Fp : 152-154°C (Zers.)(Fus)
gelb-orange Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,8

¹H-NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 6,35 u. 6,55 (s,s;2X2H, N-CH₂-O-CH₂-N), 11,28 (s;1H,NH), 13,28 (s;1H,NOH), 7,06-9,53 (m;15H, Methin H u. Aromaten H)

Analyse : 10899(CH) ; 12 280(N) ; H 3935(I)

$C_{20}H_{21}I_2N_5O_2$ (617,2)

ber. C 38,91 H 3,43 N 11,35 I 41,12

gef. C 39,58 H 3,73 N 11,21 I 42,06

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-4'-phenylhydrazo-
nomethyl-di(pyridiniumiodid) HY 106

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 5,6 g(91 %) ; Fp : 153-155°C (Zers.)(Fus)
zinnberrote Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,75

Analyse:Nr. 15485 (CH) ; 10922 (N) ; H 5114 (I)

$C_{20}H_{21}I_2N_5O_2$ (617,2)

ber. C 38,91 H 3,43 N 11,35 I 41,12

gef. C 38,68 H 3,26 N 11,56 I 41,35

HY 35 3-Cyano-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V4 (S. 128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 4,3 g (82 %) ; Fp : 154-156°C (Zers.)(Fus)
rote Kristalle aus Wasser

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 6,13 u. 6,28(s,s;2x2H,
N-CH₂-O-CH₂-N), 8,34(s;1H,CH=NO), 12,51(s;1H,OH), 7,7-9,7
(m;8H,Pyridin H)

Analyse Nr. 9935(CH) ; 9926 (N) ; H3639 (I)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (524,1)

ber. C 32,08 H 2,69 N 10,69 I 48,43

gef. C 32,14 H 2,80 N 11,40 I 48,90

HY 36 4-Cyano-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 4,4 g (83 %) ; Fp : 144-146°C (Zers.)(Fus)
dunkelrote Kristalle aus Wasser

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 6,39 u. 6,53 (s,s;2x2H,
N-CH₂-O-CH₂-N) , 8,69(s;1H,CH=NO), 13,14(s;1H,OH) , 8,1-9,7
(m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 9936 (CH) ; 9927 (N) ; H3640 (I)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ (533,1)

ber. C 31,53 H 2,84 N 10,51 I 47,61

gef. C 31,61 H 2,96 N 10,72 I 47,93

HY 26 2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-thiocarbamoyl-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,2 g (93 %) ; Fp : 173-175°C (Zers.)(Fus)
orange-rote Nadeln aus wässrigem Äthanol , beim Umkristallisieren Geruch nach Schwefelwasserstoff , Zugabe von Silbernitrat zur wässrigen Lösung führt zur Fällung eines schwarzen Niederschlags .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,35

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 6,05 u. 6,19 (s,s;2x2H
N-CH₂-O-CH₂-N) , 8,33(s;1H,CH=NO) , 9,68 u. 10,12 (s,s,breite
Signale; 2x1H,NH₂) , 12,62 (s;1H,OH) , 7,7-9,05 (m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 8774(CH) ; C₁₄H₁₆I₂N₄O₂S (558,2)

ber. C 30,13 H 2,89 N 10,04
gef. C 29,92 H 3,05 N 9,80

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-4'-thiocarbamoyl- HY 27
di(pyridiniumiodid)

Methode 1

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Aceton als Solvens.

Methode 2

533 mg (1 mmol) HY 36 wurden in 15 ml Wasser gelöst . Nach
Zugabe eines Tropfens N-Methyl-morpholin wurde unter Eisküh-
lung mit Schwefelwasserstoff gesättigt . Nach 10 min war ein
rotbrauner Niederschlag gefallen , der nach 1/2 h abgesaugt
und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert wurde .

Ausbeute : (Methode 1) 5g (89,5 %) , (Methode 2) 450 mg (80,6 %)
rot-orange Kristalle aus Äthanol/Wasser ; nach Zugabe von
Silbernitrat zu einer wässrigen Lösung fiel ein schwarzer
Niederschlag .

Fp : 153-155°C (Zers.)(Fus) ; Chromatogramm : Cellulose ;
n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,4

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 6,04 u. 6,20 (s,s;2x2H,
N-CH₂-O-CH₂-N) , 8,32(s;1H,CH=NO) , 9,82 u. 10,67 (s,s,breite
Signale ; 2x1H,NH₂) , 12,61 (s;1H,OH) , 7,7-9(m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 9054 (CH) ; 9014 (N) ; C₁₄H₁₆I₂N₄O₂(558,2)

ber. C 30,13 H 2,89 N 10,04
gef. C 30,41 H 3,13 N 9,93

N-Phenyl-3-pyridin-thiocarboxamid ⁹⁴⁾

49

8g (40 mmol) N-Phenyl-3-pyridin-carboxamid wurden mit 12,5g
Phosphorpentasulfid in 200 ml wasserfreiem Pyridin unter Aus-
schluß von Luftfeuchtigkeit 80 min refluxiert . Aufarbeitung
erfolgte durch : Gießen des Ansatzes in 500 ml eiskühletes
Wasser , Zugabe von 0,5 g Natriumhydroxid , Zugabe von 300 ml
Benzol , Stehenlassen über Nacht , Abtrennen der Benzolphase ,
Trocknen über Natriumsulfat , Abdampfen des Lösungsmittels im
Vakuum , Lösen des verbleibenden Rückstandes in 200 ml N Natron-
lauge , Filtration , Filtrat mit konz. Salzsäure neutralisieren ,

Abstumpfen der Lösung mit Natriumhydrogencarbonat, Extraktion mit Benzol, bis die Benzolphase fast farblos war, Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat, Einengen der Benzollösung auf 50 ml, Behandlung mit Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II-III) in der Wärme, Filtration und Abdampfen des restlichen Benzols. Der gelbe, kristallisierende Rückstand wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,7 g (31,5%); Fp: 125-126°C (FP 1); Lit Fp: 124-5°C
Chromatogramm: Kieselgel; Methanol; R_F : 0,55

HY 73 2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-(N-phenyl-thio-carbamoyl)-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute: 6,1 g (97 %); Fp: 155-157°C (Zers.)(Fus)
Chromatogramm: Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,65

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 6,25 u. 6,43 (s,s; 2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N), 8,54 (s; 1H, CH=NO), 12,11 (s; 1H, NH), 12,83 (s; 1H, OH), 7-9,5 (m; 13H, Aromaten H)

Analyse: Nr. 12043(CH); 12001(N); C₂₀H₂₀I₂N₄O₂S (634,3)

ber. C 37,87 H 3,18 N 8,83
gef. C 38,07 H 3,39 N 8,59

ALLGEMEINE VORSCHRIFT zur Darstellung von N-substituierten und N,N-disubstituierten Pyridincarbonsäureamiden V5

12,3 g (0,1 mol) Pyridin-carbonsäure werden mit 50 ml Thionylchlorid übergossen und refluxiert bis eine klare Lösung entsteht. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit 50 ml Pyridin versetzt. Nach Zutropfen einer Lösung von 0,55 mol des jeweiligen Amins in 50 ml Pyridin wird die Lösung zum Sieden erhitzt und 5 min refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wird folgendermaßen aufgearbeitet: Zugeben von 50 ml Wasser und Chloroform bis zur Phasentrennung, eintragen von festem Kaliumcarbonat in die turbinierte Suspension bis zur alkalischen Reaktion, Chloroformphase abtrennen und gegebenenfalls wässrige Phase mit Wasser verdünnen, noch dreimal mit Chloroform extrahieren, vereinigte Extrakte über Kaliumcarbonat (wasserfrei) trocknen und Lösungsmittel im Vakuum vollständig abziehen. Der Rückstand wird dann entweder destilliert, sublimiert oder umkristallisiert je nach dargestellter Verbindung.

N-tert. Butyl-4-pyridin-carboxamid

48b

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).

Reinigung : Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff oder Petroläther (50/60) . Sublimation im Vakuum (0,1 Torr , 130°C Badtemperatur)

Ausbeute : 10,55 g (59,1%) ; Fp : 122-123°C (FP 1)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 1,41(s;9H,tert. Butylgruppe), 3,01(s;1n,NH), 7,1-7,28(m;2H,Pyridin H(3)u.H(5)), 8,13-8,32(m; 2H,Pyridin H(2)u.H(6))

Analyse : Nr.8719 (CH);8745(N) ; C₁₀H₁₄N₂O (178,2)

ber. C 67,38 H 7,92 N 15,72

gef. C 67,37 H 7,89 N 16,16

4-(N-tert. Butyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumiodid) HY 58

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,85 g (95 %) ; Fp : 130-132°C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,8

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 1,08(s;9H,tert. Butylgr.), 6,36 u. 6,48 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N), 13,15(s;1H,NOH), 8,00-9,55 (m;10H,Pyridin H , Methin H , NH)

Analyse : Nr. 10866(CH) ; 9399 (N) ; H3911 (I)

C₁₈H₂₄I₂N₄O₃xH₂O (616,3)

ber. 35,08 H 4,24 N 9,09 I 41,19

gef. 34,95 H 4,22 N 9,16 I 41,63

4-(N-tert. Butyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-dimethylen-di(pyridiniumchlorid)

100 g Anionenaustauscher wurden in eine Chromatographie-säule (30 cm , NS 29) gefüllt und durch Chromatographie mit 1l einer 2M Natriumchloridlösung aufgeladen . Nachdem mit destilliertem Wasser chloridfrei gewaschen worden war , wurde eine Lösung von 6,16 g (10 mmol) HY 58 in 250 ml Wasser chromatographiert . Das Eluat wurde im Vakuum auf 20 ml eingeeengt und mit Äthanol und Aceton bis zur beginnenden Trübung versetzt . Im Tiefkühlfach kristallisierte eine farblose Substanz ,

die sich aus Äthanol/Aceton umkristallisieren ließ .

Ausbeute : 2,78 g (64,5 %) ; Fp : 120-122°C (Zers)(Fus)

Analyse : Nr. 12604(CH) ; H 4389 (Cl) ; $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3 \cdot xH_2O$
ber. C 49,89 H 6,05 N 12,93 Cl 16,36 (433,3)
gef. C 50,17 H 5,80 N 13,14 Cl 16,42

48d

N-Phenyl-4-pyridin-carboxamid ¹³⁶⁾

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V5 (S.146).

Reinigung : Umkristallisieren aus wässrigem Methanol (Aktivkohle) und Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff .

Ausbeute : 17,4 g (88 %) ; Fp : 171-172°C (FP 1); Lit Fp : 170-2°C

Analyse : Nr. 9239 (CH) ; 15,356 (N) ; $C_{12}H_{10}N_2O$ (198,2)

ber. C 72,71 H 5,09 N 14,13
gef. C 72,76 H 4,93 N 14,09

HY 42

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-4'-(N-phenyl-carbamoyl)-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,56 g (90 %) ; Fp : 134-136°C (Zers.)(Fus)
orange-gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,75

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 6,19 u. 6,31 (s,s;2x2H,
N-CH₂-O-CH₂-N), 10,45(s;1H,NH) , 12,56(s;1H,NOH), 6,72 -9,14
(m;14H,Aromaten H,Methin H)

Analyse : Nr.9474(CH) ; H3525(I) ; $C_{20}H_{20}I_2N_4O_3$ (618,2)

ber. C 38,85 H 3,26 I 41,06
gef. C 39,04 H 3,45 I 41,15

48a

N-tert.Butyl-3-pyridin-carboxamid ¹³⁸⁾

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)

Reinigung : Umkristallisieren aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff und Sublimation im Vakuum (0,1 Torr ; 100-120°C Badtemperatur)

Ausbeute : 10,5 g (59 %) ; Fp : 94°C (FP 1) ; Lit Fp : 85-86 °C

Analyse : Nr. 15558 (CHN) ; $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2)

ber. C 67,38 H 7,92 N 15,72
gef. C 67,41 H 8,08 N 15,83

3-(N-tert. Butyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydi-
methylen-di(pyridiniumiodid) HY 44

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 5,8 g (94 %) ; Fp : 118-122°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 6,03 u. 6,16 (s,s;2x2H
N-CH₂-O-CH₂-N), 1,44(s;9H,tert. Butylgr.), 8,37(s;1H,CH=NO),
12,66(s;1H,NOH), 7,7-9,22(m;9H,Pyridin H u. NH)

Analyse : Nr. 11365 (CH) ; H4062 (I) ; C₁₈H₂₄I₂N₄O₃·xH₂O

ber. C 35,05 H 4,24 N 9,09 I 41,19 (616,3)

gef. C 34,93 H 4,34 N 9,51 I 40,82

3-(N-tert. Butyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumperchlorat)

616 mg (1 mmol) HY 44 wurden in 5 ml Wasser unter Erwärmen
gelöst und 1g Natriumperchlorat hinzugegeben . Es fielen Kri-
stalle aus , die nach Absaugen mit wenig Wasser gewaschen
wurden . Farblose blättrige Kristalle aus wässrigem Methanol
(Aktivkohle) .

Ausbeute : 410 mg (75,5 %) ; Fp : 161-163 °C (Zers.)(Fus)

Analyse : Nr. 9631 (CH) ; 9795 (N) ; H 3624 (Cl);C₁₈H₂₄Cl₂N₄O₁₁

ber. C 39,79 H 4,45 N 10,31 Cl 13,05 (543,3)

gef. C 39,89 H 4,68 N 10,46 Cl 13,47

3-(N-tert. Butyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumchlorid)

3,08 g (5 mmol) HY 44 wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit
2,32 g (10 mmol) frisch gefälltem und säurefrei gewaschenem
Silberchlorid digeriert . Nach 1 h wurde filtriert , mit
Wasser gewaschen und die Filtrate im Vakuum auf 5 ml ein-
geengt . Der nach Zugabe von Äthanol und Aceton ausgefal-
lene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Äther/Aceton um-
kristallisiert .

Ausbeute : 1,4 g (78,5 %) Fp : 116-118°C (Zers.)(Fus)

Analyse : Nr. 11618 (CH) ; 11612 (N) ; H 4111 (Cl)

C₁₈H₂₄Cl₂N₄O₃·xH₂O (433,3)

ber. C 49,89 H 6,05 N 12,93 Cl 16,36

gef. C 49,61 H 5,96 N 13,22 Cl 16,02

48c
===

N-Phenyl-3-pyridin-carboxamid 139)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V5 (S. 146).

Reinigung : Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther(60/70) und Sublimation im Vakuum .

Ausbeute : 18,45 g(93 %);Fp : 132°C;Lit Fp : 132°C

Analyse : Nr. 9238 ; C₁₂H₁₀N₂O (198,2)

ber. C 72,71 H 5,09

gef. C 72,80 H 5,09

HY 37

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-(N-phenyl-carbamoyl)-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,81 g (94 %) ; Fp : 154°-155°C
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,7

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 6,44 u. 6,56 (s,s;2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N), 10,84 (s;1H,NH), 13,29(s;1H,NOH) , 7-9,83 (m;14 H ,Aromaten H , Methin H)

Analyse : Nr. 9473(CH) ; H3524 (I) ; 9415 (N) ; C₂₀H₂₀N₄I₂O₃
ber. C 38,85 H 3,26 N 9,06 I 41,06 (618,2)
gef. C 39,11 H 3,47 N 9,21 I 40,98

48e
===

N-Methyl-N-phenyl-3-pyridin-carboxamid 140)

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V5 (S.146) .

Reinigung : Destillation im Vakuum .

Ausbeute : 9,7 g (45,7 %);Kp_{0,1} : 144-145°C ; Lit Kp₁₃:210°C

Die Substanz war ein gelbliches Öl , das erst nach 5 monatigem Stehenlassen bei -20°C zu kristallisieren begann . Die Kristalle ließen sich aus Toluol/Petroläther (60/70) umkristallisieren .

Fp : 37-38°C ; Lit : keine Angaben

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 3,48(s;3H,CH₃),6,92-8,57 (m;9H,Aromaten H)

Analyse : 12083 (CH); 12071 (N) ; C₁₃H₁₂N₂O (212,2)

ber. C 73,56 H 5,70 N 13,20

gef. C 73,31 H 5,87 N 13,19

2-Hydroximinomethyl-3'-(N-methyl-N-phenyl-carbamoyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid) HY 65

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute : 5,3 g (76,5 %) ; Fp : 116-118°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol, die Substanz kristallisiert sehr langsam.

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,67

Analyse : Nr. 11112 (CH) ; 12265 (N) ; H 3967 (I) $\bullet$
 $C_{21}H_{22}I_2N_4O_3 \times 1,5 H_2O$ (659,3)
ber. C 38,25 H 3,82 N 8,58 I 38,50
gef. C 38,18 H 3,99 N 8,51 I 38,52

N-tert. Butyl-formamid 95)

54

73 g (1 mol) tert. Butylamin wurden mit 150 ml konz. Ameisensäure 3h lang refluxiert. Anschließend wurde im Wasserstrahlpumpenvakuum von der Reaktionsmischung abdestilliert, bis die Siedetemperatur 95°C (14 Torr) erreicht hatte.

Das Destillat wurde mit Wasser versetzt, mit Kaliumcarbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und dreimal ausgeäthert. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels, wurde der Rückstand destilliert.
Ausbeute : 25,3 g (25 %); Kp_{14} : 85°C; Lit Kp_1 : 65°C

Die Ausbeute konnte durch Weiterbehandlung des Reaktionsrückstandes erhöht werden : Dieser wurde mit 250 ml Benzol versetzt und 40 d am Wasserabscheider refluxiert. Danach wurde die benzolische Lösung mit Kaliumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum das Benzol abgezogen und destilliert.
Ausbeute : 40,4 g (40 %) ; Kp_{14} : 85°C

N-tert. Butyl-N-methyl-amin-hydrochlorid 95)

55a

Eine Lösung von 10,1 g (0,1 mol) N-tert. Butyl-formamid in 50 ml wasserfreiem Äther wurden zu einer Lösung von 13,3 g (0,35 mol) Lithiumalanat in 150 ml Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 6 h lang refluxiert und über Nacht stehen gelassen. Unter Eiskühlung wurden 40 ml 3N Natronlauge zugetropft, nach beendeter Wasserstoffentwicklung filtriert, der Filterkuchen zweimal mit Äther gründlich gewaschen und die vereinigten Ätherphasen über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Sättigen der ätherischen Lösung mit Chlorwasserstoff fielen farblose Kristalle, die nach Absaugen und Waschen mit Äther mehrmals aus Äthanol umkristallisiert wurden.
Ausbeute : 9,8 g (80 %); Fp : 250-252°C (FP 1); Lit Fp : 252-4°C
Analyse : Nr 4022 ; $C_5H_{14}NCl$ (123,6)
ber. Cl 28,68 gef. Cl 29,07

56

N-tert. Butyl-N-methyl-3-pyridin-carboxamid

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).
Dabei wurde statt des Amins das Hydrochlorid eingesetzt und
die Reaktionszeit auf 1h verlängert .

Reinigung : Umkristallisieren aus Petroläther (60/70) .

Ausbeute : 18,5 g (96,4 %) ; Fp : 66-67°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,25

Analyse : Nr. 11463 (CH) ; $C_{11}H_{16}N_2O$ (192,2)

ber.C 68,72 H 8,39 N 14,57

gef.C 68,88 H 8,44 N 14,67

HY 70

3-(N-tert. Butyl-N-methyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-
1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 5,6 g (91,5 %) ; Fp : 160-162°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,7

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 1,47(s;9H,tert. Butylgr.),
2,96(s;3H,CH₃), 6,33 u. 6,51 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N) , 8,72
(s;1H,CH=NO), 13,24(s;1H,NOH), 8,17-9,4(m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 11408 (CH) ; H 4072 (I) ; $C_{19}H_{26}I_2N_4O_3$ (612,3)

ber. C 37,27 H 4,28 N 9,15 I 41,46

gef. C 37,31 H 4,46 N 9,44 I 41,40

HY 20

3-(N,N-Diethyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-oxydi-
methylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,9 g (95,8 %) ; Fp : 120-122°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,55

Analyse : Nr. 8773 (CH) ; 8948 (N) ; H3311 (I)

$C_{18}H_{24}I_2N_4O_3 \cdot H_2O$ (616,3)

ber. C 35,05 H 4,25 N 9,09 I 41,18

gef. C 34,83 H 4,40 N 8,79 I 41,41

N,N-(Oxy-diethylen)-3-pyridin-carboxamid

48f

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)

Reinigung : Destillation im Vakuum .

Ausbeute : 16,3 g (85 %) ; $K_{p0,1}$: 122°C

gelbliches Öl , das langsam kristallisierte . Fp : 44-45°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Äthanol ; R_F : 0,35

Analyse : Nr. 15481 ; $C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,2)

ber. C 62,48 H 6,29 N 14,58

gef. C 62,25 H 6,29 N 14,22

2-Hydroximinomethyl-3'-morpholinocarbonyl-1,1'-oxydime-
thylen-di(pyridiniumiodid)

HY 45

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,8 g (94,7 %) ; Fp : 174-176°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

Analyse : Nr. 9788 (CH) ; H3576 (I) ; $C_{18}H_{22}N_4O_4I_2$ (612,2)

ber. C 35,31 H 3,62 I 41,46

gef. C 35,03 H 3,58 I 41,50

N,N-Dicyclohexyl-3-pyridin-carboxamid

48g

Die Darstellung erfolgte nach Vorschrift V5 (S.146) .
Die Reaktionszeit wurde auf 8h verlängert .

Reinigung : Destillation im Vakuum (Metallbad) ;

$K_{p0,1}$: 158-160°C , Ausbeute : 26 g (91,5 %)

Nach der Destillation fiel das Produkt als gelbliches ,
äußerst zähes Öl an , das bei Raumtemperatur nicht kristal-
lisierte . 2 h Erhitzen auf 90°C führte zur Kristallisation.
Fp : 97°C, aus Toluol/Petroläther(60/70)

Analyse : Nr. 12244(CH) ; 12242(N) ; $C_{18}H_{26}N_2O$ (286,4)

ber. C 75,48 H 9,15 N 9,78

gef. C 75,43 H 9,01 N 9,93

3-(N,N-Dicyclohexyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-
oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 78

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 3,5 g (49,5 %) ; Fp : 133-135°C (Zers.)(Fus)
gelbe Nadeln aus wässrigem Äthanol .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,8

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 0,5-2,2(m;20H,Cyclohexyl)
2,8-3,5(m;2H,N-(CH) $_2$) , 6,15 u. 6,36 (s,s;2x2H,N-CH $_2$ -O-CH $_2$ -N)
8,52(s;1H,CH=NO), 13,02(s;1H,NOH), 7,9-9,28(m;8H,Pyridin H)

Analyse : Nr. 12245(CH) ; H4290 (I) ; 12263 (N)

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (706,4)

ber. C 44,20 H 5,14 N 7,93 I 35,93

gef. C 44,30 H 5,44 N 7,78 I 35,75

48h

N,N-Diphenyl-3-pyridin-carboxamid 141)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).
Die Reaktionszeit wurde auf 1h verlängert .

Reinigung : Umkristallisieren aus Äthanol oder Chloroform/
Petroläther (50/60) . Ein analysenreines Produkt ließ sich
erst durch Sublimation im Vakuum erhalten .

Ausbeute : 25,3 g (92 %) ; Fp : 152°C;Lit Fp : 150-151°C

Analyse : Nr. 12634(CH) ; 12638(N) ; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (274,3)

ber. C 78,81 H 5,14 N 10,21

gef. C 79,01 H 5,19 N 10,18

HY 84

3-(N,N-Diphenyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxy-
dimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 6,5 g (91,3 %) ; Fp : 126-128°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,9

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 6,13 u. 6,31 (s,s;2x2H,
N-CH $_2$ -O-CH $_2$ -N), 8,51(s;1H,CH=NO), 12,95(s;1H,NOH), 6,9-9,36
(m;18H,Pyridin H u. Aromaten H)

Analyse : Nr. 12879 (CH) ; 12855 (N) ; H 4461 (I)

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{xH}_2\text{O}$ (712,3)

ber. C 43,84 H 3,68 N 7,87 I 35,63

gef. C 43,93 H 3,84 N 8,07 I 36,06

N-Ethyl-3-pyridin-carboxamid⁹⁹⁾

59a

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146) .
Es wurde Ethylaminhydrochlorid eingesetzt und die Reaktionszeit auf 1h verlängert .

Reinigung : Destillation im Vakuum

Aubeute : 10,6 g (70,8 %) ; $K_{p0,02}$: 116-118°C ; Lit K_{p12} : 152°C

Das Produkt kristallisierte im Kühlschrank und konnte aus Toluol umkristallisiert werden .

Fp : 55°C (FP 1) ; Lit Fp : 57°C

¹H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS): δ = 1,21(t, J= 7Hz, 3H, CH_2-CH_3)
3,45(q, J= 7Hz, 2H, CH_2-CH_3) , 7,9(s; 1H, tauscht in D_2O aus, NH)
7,25-9,0(m; 4H, Pyridin H)

3-(N-Ethyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydime- HY 64
thylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 2,75 g (48,3 %) ; Fp : 135-137°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,6

¹H-NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 1,05(t, J= 7Hz, 3H, CH_2-CH_3)
3,44(m; CH_2-CH_3 u. HOD), 6,33 u. 6,48 (s, s; 2x2H, $N-CH_2-O-CH_2-N$)
8,38(s; 1H, $CH=NO$), 13,15(s; 1H, NOH), 8,1-9,7(m; 9H, NH u. Pyridin H)

Analyse : Nr. 11111 (CH) ; 12266 (N) ; H 3989 (I)

$C_{16}H_{20}I_2N_4O_3$ (570,2)

ber. C 33,70 H 3,54 N 9,82 I 44,55

gef. C 33,41 H 3,69 N 10,09 I 44,49

N-(3,3-Dimethyl-butyl-(2))-3-pyridin-carboxamid

59b

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)

Reinigung : Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther (60/
70) und wässrigem Äthanol, blättrige farblose Kristalle'.

Ausbeute : 18 g (80,2 %) Fp : 63-64°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril R_F : 0,4

Die so erhaltene Substanz war das Monohydrat .

Analyse : Nr. 15363 $C_{12}H_{18}N_2O \times H_2O$ (224,3)

ber. C 64,25 H 8,99 N 12,49

gef. C 64,49 H 9,20 N 12,27

Nach Trocknen der Substanz bei 120°C (0,1 Torr) und Umkristallisieren aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff wurde die wasserfreie Substanz erhalten .

Fp : 70-71°C (FP 1)

Analyse : Nr. 15484 ; C₁₂H₁₈N₂O (206,3)

ber. C 69,87 H 8,80 N 13,58

gef. C 69,67 H 8,87 N 13,39

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 0,98(s;9H,tert.Butylgr.)
1,16(d,J= 7Hz;3H,CH-CH₃), 3,9-4,5(m;1H,CH-CH₃), 6,4(s;breites Signal,1H,NH), 7,2-9,1(m;4H,Pyridin-H)

HY 59 3-[N-(3,3-Dimethyl-butyl-(2))-carbamoyl]-2'-hydroximino-methyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 2,9 g (46,5 %) ; Fp : 157-159°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,85

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 0,96(s;9H,tert.Butylgr.)
1,17(d,J= 7Hz;3H,CH-CH₃), 3,73-4,26(m;1H,CH-CH₃), 8,72 (s;1H,CH=NO), 6,35 u. 6,49 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N), 13,2 (s;1H,NOH), 8,1-9,7(m;9H,NH u. Pyridin H)

Analyse : Nr. 10944 (CH) ; 10953 (N) ; H 4516 (I)

C₂₀H₂₈I₂N₄O₃ (626,3)

ber. C 38,35 H 4,51 N 8,95 I 40,53

gef. C 38,13 H 4,44 N 8,98 I 40,69

59c N-Cyclohexyl-3-pyridin-carboxamid 100)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)

Reinigung : Umkristallisieren aus Äthanol

Ausbeute : 17 g (83,5 %) ; Fp : 142°C(FP 1); Lit Fp : 140-140,5°C

HY 60 3-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 5,9 g (94,5 %) ; Fp : 171-173°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,85

Analyse : Nr. 10937 (CH) ; 10956 (N) ; H 3934 (I)
 $C_{20}H_{26}I_2N_4O_3$ (624,3)
 ber. C 38,48 H 4,20 N 8,98 I 40,66
 gef. C 38,63 H 4,48 N 8,99 I 40,80

N-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-pyridin-carboxamid ¹⁰³⁾

59f

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)
 Reinigung : Umkristallisieren aus Äthanol
 Ausbeute : 26g (97,4%) ; Fp : 176°C; Lit Fp : 177-8 °C

3-(N-[3,4-Dichlorphenyl]-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 61

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 6,5 g(92,2 %) ; Fp : 124-126°C (Zers.)(Fus)
 gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,85

Analyse : Nr. 10936 (CH) ; H 3931 (I) ; 10955 (N)
 $C_{20}H_{18}Cl_2I_2N_4O_3 \cdot H_2O$ (705,1)
 ber. C 34,06 H 2,86 N 7,95 I 35,99
 gef. C 34,13 H 3,13 N 8,26 I 35,47

N-Benzyl-3-pyridin-carboxamid ¹⁰¹⁾

59d

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)
 Reinigung : Sublimation im Vakuum
 Ausbeute : 19g (89,6 %) ; Fp : 82-83°C(FP 1) ; Lit Fp : 83-83,5
 Analyse : Nr.15569 ; $C_{13}H_{12}N_2O$ (212,2)
 ber. C 73,56 H 5,70 N 13,20
 gef. C 73,55 H 5,55 N 13,42

3-(N-Benzyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 66

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128)
 in Aceton als Solvens .

Ausbeute : 6,05 g (95,5 %) ; Fp : 186-188°C(Zers.)(Fus)
 Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,75

Analyse : Nr. 11273 (CH) ; 12264 (N) ; H 3990 (I)
 $C_{21}H_{22}I_2N_4O_3$ (632,3)
 ber. C 39,89 H 3,51 N 8,86 I 40,15
 gef. C 39,89 H 3,68 N 8,69 I 39,75

59e N-(Diphenylmethyl)-3-pyridin-carboxamid 102)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).

Reinigung : Umkristallisieren aus Äthanol

Ausbeute : 26,9 g (93 %); Fp : 182-183°C (FP 1); Lit Fp : 181-1,5°C

Analyse : Nr. 12536(CH) ; 12516(N) ; $C_{19}H_{16}N_2O$ (288,3)

ber. C 79,14 H 5,59 N 9,72

gef. C 79,11 H 5,84 N 9,64

HY 85 3-(N-Diphenylmethyl-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S. 128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 6,3 g (89 %) ; Fp : 127-129°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus Wasser . Es erwies sich für die Kristallisierbarkeit der Substanz als vorteilhaft , während des Abkühlens die Lösung zu turbinieren .

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,7

Analyse : Nr. 12880 (CH) ; 12856 (N) ; H 4462 (I)

$C_{27}H_{26}I_2N_4O_3$ (708,4)

ber. C 45,78 H 3,70 N 7,91 I 35,84

gef. C 45,49 H 4,00 N 8,04 I 35,79

67 N-(4-tert. Butyl-benzyl)-phthalimid 108)

29,4 g (0,2 mol) Phthalsäureimid , 50 g (0,22 mol) 4-tert. Butyl-benzylbromid und 15,1 g (0,11 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden 5h lang auf 190°C erhitzt . Die Reaktionsmischung wurde vor ihrem Erstarren (90-100°C) in 500 ml Petroläther (60/70) gegossen . Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt , mit Petroläther gewaschen , danach auf der Fritte mehrmals mit Wasser digeriert und gründlich abgesaugt . Das Produkt ließ sich aus Eisessig umkristallisieren.

Ausbeute : 38₀g (0,13 mol)(65 %)

Fp : 102-103°C (Fp 1)

Lit Fp : 103°C

68 4-tert. Butyl-benzyl-amin 108)

29,3 g (0,1 mol) N-(4-tert. Butyl-benzyl)-phthalimid wurden unter Rühren und Erwärmen auf 60°C in 1l Äthanol gelöst und mit 7,5 g (0,15 mol) Hydrazinhydrat versetzt . Unter weiterem kräftigen Rühren fiel ein voluminöser Niederschlag und nach insgesamt 1h wurde mit konz. Salzsäure versetzt , bis die Reaktionsmischung deutlich sauer war . Aufarbeitung erfolgte folgendermaßen : Suspension abkühlen , filtrieren , Filterkuchen mit halbkonz. Salzsäure gründlich auswaschen , die

vereinigten Filtrate im Vakuum einengen, nach nochmaligem Filtrieren alkalisch machen, das Amin dreimal mit Äther extrahieren, trocknen der ätherischen Phase über wasserfreiem Kaliumcarbonat, abdampfen des Äthers und destillieren.

Ausbeute : 11,2 g (68 %) ; $K_{p0,1}$: 62°C ; Lit K_{p16} : 124°C

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS): } \delta = 1,30(\text{s}; 9\text{H, tert. Butylgruppe}), 1,37(\text{s}; 2\text{H, NH}_2), 3,81(\text{s}; 2\text{H, CH}_2), 7-7,5(\text{m}; 4\text{H, Aromaten H})$

4-tert. Butyl-benzyl-amin-hydrochlorid

1,65 g (10 mmol) 4-tert. Butyl-benzyl-amin wurden in 100 ml Äther gelöst und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde filtriert, mit Äther gewaschen, aus Äthanol umkristallisiert und sublimiert.

Ausbeute : 1,8 g (90 %) ; F_p : 264-265°C ; Chromatogramm : Kieselgel ; Äthanol ; R_F : 0,55

Analyse : Nr. 11661 (CH) ; 11629 (N) ; H 4118 (Cl)
 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClN}$ (199,7)

ber. C 66,15 H 9,08 N 7,01 Cl 17,75

gef. C 66,25 H 9,07 N 6,98 Cl 17,70

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS): } \delta = 1,33(\text{s}; 9\text{H, tert. Butylgr.}) 3,96(\text{s}; 2\text{H, CH}_2), 7,1-7,5 (\text{m}; 4\text{H, Aromaten H}), 8,43 (\text{s, breites Signal}; 3\text{H, -NH}_3)$

N-(4-tert. Butyl-benzyl)-3-pyridin-carboxamid 59h

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).

Reinigung : keine, die Substanz war DC-einheitlich.

Chromatogramm : Kieselgel ; 1.) Acetonitril ; R_F : 0,35

2.) Äthanol ; R_F : 0,55 3.) Äthanol/Benzol 50:50 ; R_F : 0,65

4.) Äthanol/Benzol 25:75 ; R_F : 0,75

Ausbeute : 19,4 g (72,4 %) ; bräunliches äußerst zähes Öl, das nach 7d zu kristallisieren begann und nach 6 Monaten vollständig kristallisiert war.

F_p : 80°C (FP 1)

Für die elementaranalytische Bestimmung wurde die Substanz in das Hydrochlorid überführt : 1,34 g (5 mmol) der freien Base wurden in 100 ml Äther gelöst und die Lösung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Ausbeute : 1,4 g (92 %) ; F_p : 160-161°C (FP 1)

Analyse: Nr. 12084 (CH); 12028 (N) ; H 4250 (Cl)
 $C_{17}H_{21}ClN_2O$ (304,8)

ber. C 66,98 H 6,94 N 9,19 Cl 11,63
 gef. C 66,78 H 7,30 N 9,28 Cl 11,93

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/TMS$) : $\delta = 1,29$ (s;9H,tert.Butylgr.)
 4,42(d;J= 6Hz,2H, CH_2-NH), 7-9,2(m;9H,NH u. Aromaten H)

69
 ==

N,N-Bis(Nicotinoyl)-4-tert.Butyl-benzylamin

2,68 g (10 mmol) N-(4-tert.Butyl-benzyl)-3-pyridin-carboxamid wurden versuchsweise im Vakuum (0,1 Torr) destilliert. Bei einer Badtemperatur von 250-280°C ging ein zähes Öl über, aus dem sich beim Abkühlen farblose Kristalle abschieden. Das Destillat wurde mit Äthanol aufgenommen und die beim Erkalten ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Äthanol gewaschen.

Ausbeute : 0,5 g (1,34 mmol)(26,8 %) ; Fp : 136°C (FP 1) aus Äthanol

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3/TMS$) : $\delta = 1,33$ (s;9H,tert.Butylgr.)
 5,28(s;2H, CH_2), 7,05-7,95(m;4H,Aromaten H ; 4H, Pyridin H(4) u. H(5)), 8,53-8,87(m;4H,Pyridin H(2)u. H(6))

Analyse : Nr 12041(CH) ; 12002(N) ; $C_{23}H_{23}N_3O_2$ (373,4)

ber. C 73,97 H 6,21 N 11,25
 gef. C 74,13 H 6,34 N 11,06

HY 71

3-(N-[4-tert.Butyl-benzyl]-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens. Beim Umkristallisieren aus Wasser fiel die Substanz als Öl an, von dem dekantiert wurde und das sich aus wenig wässrigem Äthanol umkristallisieren ließ.

Ausbeute : 6,4 g (93 %) ; Fp : 123-125°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,75

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/ TMS) : $\delta = 1,27$ (s;9H,tert.Butylgr.),
 4,46(d,J= 6Hz;2H, CH_2-NH), 6,23 u. 6,34 (s,s;2x2H,
 $N-CH_2-O-CH_2-N$), 7-7,3 (m;4H,Aromaten H) , 8,52 (s;1H, $CH=NO$)
 7,9-9,6(m;9H,NH u. Pyridin H), 12,87 (s;1H,NOH)

Analyse : Nr. 12044 (CH) ; H 4228 (I) ; 12000 (N)

$C_{25}H_{30}I_2N_4O_3$ (688,4)

ber. C 43,62 H 4,39 N 8,14 I 36,88

gef. C 43,80 H 4,63 N 7,95 I 37,14

4-tert. Butyl-anilin 106)

62

a.) Nitrierung von tert. Butylbenzol

Eine Mischung von 90 g konz. Salpetersäure und 108 g konz. Schwefelsäure wurden unter Rühren zu 134 g (1 mol) tert. Butylbenzol getropft, wobei die Innentemperatur zwischen 20°C und 30°C gehalten wurde. Anschließend wurde noch 1 h bei 40°C gerührt. Aufarbeitung erfolgte folgendermaßen: Zugabe von Wasser, Abtrennen der organischen Phase und Waschen mit N Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Das Rohprodukt wurde destilliert: $K_{p0,1}$: 65-75°C

Ausbeute: 116 g (65 %) o. und p. Nitroprodukt

b.) Reduktion des Gemisches von o. und p. Nitro-tert. butylbenzol

17,9 g (0,1 mol) des Gemisches wurden in 320 ml halbkonz. Salzsäure suspendiert und portionsweise mit 60 g pulverisiertem Zinnstaub versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h refluxiert und dann folgendermaßen aufgearbeitet: Zugabe von festem Natriumhydroxid unter Eiskühlung bis die Mischung alkalisch war, Wasserdampfdestillation, dreimaliges Äusäthern des Destillats und Trocknen der Ätherextrakte über Natriumsulfat.

c.) Trennung des Gemisches von o. und p. tert. Butyl-anilins.

Die ätherische Lösung der Reduktionsprodukte wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, gründlich mit Äther gewaschen und aus Aceton/Äther oder Äthanol/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 10 g (54 %) 4-tert. Butylanilin-hydrochlorid

Fp: 261-261°C (FP 1); Chromatogramm: Kieselgel;

Äthanol; R_F : 0,65

Analyse: Nr. 11662 (CH); 11649 (N); H 4134 (Cl)

$C_{10}H_{16}ClN$ (185,7)

ber. C 64,68 H 8,68 N 7,54 Cl 19,09

gef. C 64,76 H 8,78 N 7,36 Cl 19,22

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS): } \delta = 1,2 \text{ (s; 9H, tert. Butylgr.)}$
 $7-7,3(\text{m; 4H, Aromaten H}), 9,5(\text{s, breites Signal; 3H, NH}_3)$

d.) Isolierung von 4-tert. Butyl-anilin .

18,6 g (0,1 mol) 4-tert. Butyl-aniliniumchlorid wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert . Es bildete sich ein kristallisierendes Öl , das in Äther aufgenommen wurde . Nach Trocknen des Äthers über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel verdampft und der verbleibende Rückstand destilliert .

Ausbeute : 14,5 g (97,5 %) ; $Kp_{0,2} : 62-64^\circ\text{C}$

Das Produkt wurde im Kühlschrank fest .

$Fp : 16-17^\circ\text{C}$; Lit $Fp : 15-16^\circ\text{C}$

Chromatogramm : Kieselgel ; 1.) Methylenchlorid $R_F : 0,25$
2.) Chloroform $R_F : 0,3$

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{/TMS): } \delta = 1,26(\text{s; 9H, tert. Butylgr.}),$
 $3,5(\text{s; 2H, NH}_2), 6,33-7,33(\text{m; 4H, Aromaten H})$

59g N-(4-tert. Butyl-phenyl)-3-pyridin-carboxamid

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146)

Reinigung : Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther 60/70 und Sublimation im Vakuum (0,1 Torr ; 160°C Badtemperatur)

Ausbeute : 22,3 g (88 %) ; $Fp : 151-152^\circ\text{C}$ (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril $R_F : 0,45$

Analyse : Nr. 15498 ; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (254,3)

ber. C 75,56 H 7,13 N 11,02

gef. C 75,44 H 7,08 N 10,47

HY 77 3-(N-(4-tert. Butyl-phenyl)-carbamoyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 6,1 g (90,5 %) ; $Fp : 140-142^\circ\text{C}$ (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 $R_F : 0,8$

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS): } \delta = 1,25(\text{s; 9H, tert. Butylgr.}),$
 $6,43 \text{ u. } 6,56 \text{ (s, s; 2x2H, N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N)}, 8,77(\text{s; 1H, CH=NO})$
 $10,08(\text{s; 1H, NH}), 13,24(\text{s; 1N, NOH}), 7,2-7,9(\text{m; 4H, Aromaten H}),$
 $8,1-9,8(\text{m; 8H, Pyridin H})$

Analyse : Nr. 12110 (Um) ; 12124 (N) ; H 4255 (I)

$C_{24}H_{28}I_2N_4O_3$ (674,3)

ber. C 42,74 H 4,18 N 8,31 I 37,64

gef. C 42,69 H 4,30 N 8,01 I 37,62

N-Pyrimidyl-(2)-3-pyridin-carboxamid 104)

59i

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V5 (S.146).

Reinigung : Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol .

Ausbeute : 17,8 g (89 %) ; Fp : 174-175°C (FP 1) ; Lit Fp : 173-5°C
grobe farblose Kristalle , mäßig löslich in Chloroform.

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 11,24 (s; 1H, NH), 9,12 (d; J=2,5 Hz, 1H, Pyridin H(2)), 8,76 (d; J= 5Hz, 3H, Pyridin H(6) u. Pyrimidin H(4) u. H(6)) , 8,2-8,47(m; 1H, Pyridin H(4)) , 7,4 - 7,73 (m; 1H, Pyridin H(5)), 7,27 (t; J= 5Hz ; 1H, Pyrimidin H(5))

1-Methyl-3-(N-pyrimidyl-(2)-carbamoyl)-pyridiniumiodid 70a

1g (5 mmol) N-Pyrimidyl-(2)-3-pyridin-carboxamid und 1,4 g (10 mmol) Methyljodid wurden in 50 ml absolutem Acetonitril unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 10 h refluxiert . Nach Absaugen und Waschen des Produkts mit Aceton wurde aus wässrigem Äthanol umkristallisiert .

Ausbeute : 1,4 g (82 %) ; blasgelbe hygroskopische Nadeln
Fp : 202-204°C ; Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser ; 60:20:20 R_F : 0,6

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 11,62(s; 1H, NH), 8,9 - 9,71(m; 3H, Pyridin H(2), H(4) u. H(6)) , 8,23-8,6(m; 1H, Pyridin H(3)), 8,86(d; J= 5Hz, 2H, Pyrimidin H(4) u. H(6)), 7,4 (t, J=5Hz, 1H, Pyrimidin H(5)), 4,57(s; 3H, CH_3)

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-3'-(N-pyrimidyl-(2)-carbamoyl)-di(pyridiniumiodid) HY 67

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens .

Ausbeute : 5,1 g (82,2 %) ; Fp : 172-174°C (Zers.)(Fus)
orange-gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 13,18(s; 1H, NOH), 11,63 (s; 1H, NH), 7,35(t, J=5Hz; 1H, Pyrimidin H(5)), 6,43 u. 6,58 (s, s; 2x2H, N- CH_2 -O- CH_2 -N), 8,06-9,9(m; 11H, Methin H , Pyridin H u. Pyrimidin H (4) u. (6))

Analyse : Nr. 11278 (CH) ; 11267 (N) ; H 4051 (I)
 $C_{18}H_{18}N_6O_3I_2$ (620,2)
 ber. C 34,86 H 2,93 N 13,55 I 40,93
 gef. C 34,83 H 3,15 N 13,59 I 40,66

72 3-Pyridin-carbohydrazid 142)

Zu 30,2 g (0,2 mol) Nicotinsäureethylester wurden 20 ml Hydrazinhydrat gegeben und mit 30 ml Wasser verdünnt. Nach 1 h Rühren wurden noch einmal 20 ml Wasser zugegeben und nach 4 h filtriert. Nach Waschen mit Wasser wurde aus wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute : 22,2 g (0,162 mol) (81 %)
 Fp : 162°C (Fp 1) ; Lit Fp : 161,5 °C

73 N-Benzyliden-3-pyridin-carbohydrazid 109)

6,85 g (50 mmol) 3-Pyridin-carbohydrazid und 5,3 g (50 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd wurden in 100 ml Wasser gerührt. Das Öl, das nach 5 min erstarrt war, wurde nach weiteren 15 min Rührens bei Raumtemperatur abgesaugt und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Zweimaliges Umkristallisieren aus Toluol lieferte ein Produkt mit der gewünschten Reinheit.

Ausbeute : 10,5 g (46,7 mmol) (93,3 %)
 Fp : 151°C (FP 1) ; Lit Fp : 148-152°C
 Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,25

HY 77 3-(N-Benzyliden-hydrazinocarbonyl)-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute : 5,7 g (88,4 %) ; Fp : 167-169°C (Zers.) (Fus)
 feine gelbe Nadeln aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,55

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 12,83 (s; 1H, NOH), 12,08 (s; 1H, NH), 6,23 u. 6,36 (s, s; 2x2H, N-CH₂-O-CH₂-N), 7,05-9,52 (m; 15H, Methin H, Pyridin H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 12570 (CH) ; 12531 (N) ; H 4380 (I)
 $C_{21}H_{21}I_2N_5O_3$ (645,3)
 ber. C 39,09 H 3,28 N 10,85 I 39,34
 gef. C 38,70 H 3,23 N 10,95 I 39,26

N-Pivaloyl-3-pyridin-carbohydrazid

Zu 6,86 g (50 mmol) 3-Pyridin-carbohydrazid in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst wurden bei Raumtemperatur 6,9 g (57,25 mmol) Pivaloylchlorid in 10 ml Pyridin gelöst langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Aufarbeitung erfolgte durch: Abdestillieren des Pyridins, Lösen des Rückstandes in Chloroform, Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Abziehen des Chloroforms im Vakuum und Verreiben des Rückstands mit Tetrachlorkohlenstoff. Das Produkt ist aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform/Petroläther (60/70) umkristallisierbar.

Ausbeute: 8,3 g (75 %), Fp: 156°C (FP 1)

Die Substanz ist in wässriger Säure und Natronlauge löslich.

Chromatogramm: Kieselgel; Äthanol; R_F : 0,65

Analyse: Nr. 15561; $C_{11}H_{13}N_3O_2$ (211,3)

ber. C 59,71 H 6,83 N 18,99

gef. C 59,55 H 6,77 N 19,11

2-Hydroximinomethyl-,1'-oxydimethylen-3'-(N-pivaloyl-hydrazino-N'-carbonyl)-di(pyridiniumiodid)

HY 69

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Aceton als Solvens.

Ausbeute: 5,3 g (82,5 %); Fp: 185-187°C (Zers.)(Fus) gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm: Cellulose n-Butanol/Eisessig/Wasser

60:20:20 R_F : 0,7

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 1,23(s;9H,tert. Butylgr.),

6,38 u. 6,55 (s,s;2x2H,N-CH₂-O-CH₂-N), 11,06(s;1H,NH),

13,3(s;1H,NOH), 8,17-9,97(m;10H,Methin H, NH, Pyridin H)

Analyse: Nr. 11272 (CH); 11167 (N); H 4023 (I)

$C_{19}H_{25}I_2N_5O_4$ (641,3)

ber. C 35,58 H 3,93 N 10,92 I 39,58

gef. C 35,64 H 4,09 N 11,32 I 39,09

81 Pyridyl-(3)-essigsäure-methylester 110)

Eine Mischung von 15,9 g (0,1 mol) Pyridyl-(3)-essigsäure - Natriumsalz in 200 ml Methylalkohol wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 3 h Refluxieren wurde abgekühlt und folgendermaßen aufgearbeitet: verdünnen mit Wasser, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisieren, Methanol im Vakuum abziehen, wässrige Lösung 12 h mit Äther kontinuierlich extrahieren, trocknen der ätherischen Phase über Natriumsulfat, abdampfen des Lösungsmittels und den Rückstand im Vakuum fraktionieren.

Kp₁₅ : 120-122°C ; Lit Kp₁₁ : 112°C
Ausbeute : 7,85 g (52 %) n_D²³ : 1,5088

82 N-Ethyl-pyridyl-(3)-acetamid 111)

7,55 g (50 mmol) Pyridyl-(3)-essigsäure-methylester wurden mit 20 ml einer 50 prozentigen wässrigen Lösung von Ethylamin versetzt und 48 h bei Raumtemperatur belassen. Dann wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

Kp_{0,1} : 139-141°C ; Lit Kp_{0,2} : 135°C
Ausbeute : 6,65 g (40,5 mmol) (81 %)

gelbliches Öl, das im Kühlschrank fest wurde, umkristallisierbar aus Äther, hygroskopische Kristalle.

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,2

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): δ = 1,07(t, J= 7Hz; 3H, CH₂-CH₃)
3,23(dq, J= 7Hz u. J= 5Hz, in D₂O/CDCl₃ q, J= 7Hz; 2H, NH-CH₂-CH₃), 3,5 (s; 2H, CH₂-CO-), 7,1-8,6(m; 5H, Pyridin H u. NH)

Analyse : Nr. 15559 ; C₉H₁₂N₂O (164,2)
ber. C 65,83 H 7,36 N 17,06
gef. C 65,05 H 7,35 N 17,00

HY 88 3-(N-Ethyl-acetamido-(2))-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute : 5,3 g (91 %) ; Fp : 155-157°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,6 ; gelbe Nadeln aus wässrigem Äthanol

Analyse : Nr. 13465 (CH) ; H 4633 (I) ; 13494 (N)
C₁₇H₂₂N₄I₂O₃ (584,2)

ber. C 34,94 H 3,61 N 9,58 I 43,45
gef. C 34,82 H 3,89 N 9,67 I 43,45

3-Pyridyl-(3)-propionsäure ¹¹²⁾

84

4,5 g (30 mmol) 3-Pyridyl-(3)-acrylsäure wurden mit 0,5 g Platindioxid in 100 ml Wasser suspendiert und bei Normaldruck 6 h lang hydriert. Nachdem das 1,5 fache der berechneten Menge an Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde filtriert, das Wasser abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute : 2,7 g (18 mmol) (60 %)

Fp : 159-160°C ; Lit Fp : 160-162°C

N-Ethyl-3-pyridyl-(3)-propionamid

86

3g (20 mmol) 3-Pyridyl-(3)-propionsäure wurden mit 10 ml Thionylchlorid übergossen und 15 min refluxiert. Der nach Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids verbleibende Rückstand wurde in eine mit Eis gekühlte 50 proz. wässrige Äthylaminlösung (30 ml) gegeben. Nach 30 min Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde folgendermaßen aufgearbeitet : Einengen der Lösung auf 5ml, mit M Kaliumcarbonatlösung versetzen und dreimal mit Chloroform extrahieren, trocknen der Chloroformextrakte über wasserfreiem Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels. Der verbleibende Rückstand kristallisierte bei -20°C und ließ sich aus Äther umkristallisieren.

Ausbeute : 1,7 g (9,5 mmol) (47,5 %) ; Fp : 63-64°C

lange farblose Nadeln

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,15

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 1,08(t, J=7Hz; 3H, CH₂-CH₃)

2,3-3,8(m; 6H, CH₂-CH₂-CONH-CH₂), 6,6-8,57(m; 5H, Pyridin H u. NH)

Analyse : 15514 ; C₁₀H₁₄N₂O (178,2)

ber. C 67,39 H 7,92 N 15,72

gef. C 67,12 H 7,97 N 15,67

3-(N-Ethyl-propionamido-(3))-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 97

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute : 3,9g (66,2 %) ; Fp : 134-136°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,6

Analyse : Nr. 14718 ; H4990(I) ; C₁₈H₂₄I₂N₄O₃ (598,2)

ber. C 36,13 H 4,03 N 9,36 I 42,08

gef. C 35,81 H 4,07 N 9,54 I 41,80

89 N-Ethyl-3-pyridyl-(3)-acrylsäureamid

14,9 g 3-Pyridyl-(3)-acrylsäure (0,1 mol) in 150 ml Methanol suspendiert wurden mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die klare Lösung wurde 3h refluxiert und danach 100 ml Methanol im Vakuum abgedampft. Zum Rückstand wurde Wasser gegeben und unter Eiskühlung soviel festes Kaliumcarbonat bis die Mischung alkalisch war. Nach Extraktion mit Äther, Trocknen der Extrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurden 16 g (98,2 mmol) eines gelblichen Öls erhalten. Dies wurde mit 80 ml einer wässrigen Lösung von Äthylamin (50 proz.) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur belassen. Nach fraktionierter Destillation wurde das bei 164-165°C (0,1 Torr) übergehende gewünschte Produkt durch Anreiben mit Äther fest.

Ausbeute : 4g (22,7 %) ; Fp : 109-110°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Äthanol R_F : 0,55

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS): } \delta = 1,19(\text{t, J} = 6\text{ Hz ; } 3\text{H, CH}_2\text{-CH}_3) \text{ 3,4(dq, J} = 6\text{ Hz u. J} = 5,5\text{ Hz; in CDCl}_3/\text{D}_2\text{O , q, J} = 6\text{ Hz, 2H, NH-CH}_2\text{-CH}_3), 6,69 \text{ u. } 7,89 \text{ (d,d, J} = 14\text{ Hz; } 2 \times 1\text{H, -CH=CH-)} \text{ 7,07-8,67 (m; 5H, Pyridin H u. NH)}$

Analyse : Nr. 13737(CH); $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (176,2)

ber. C 68,18 H 6,86 N 15,90

gef. C 68,33 H 6,81 N 16,10

HY 96 3-(N-Ethyl-acrylamido-(3))-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens

Ausbeute : 4,8 g (80,5 %) ; Fp : 159-161°C
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,75

Analyse : Nr. 14243 ; H 4793 (I); $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (596,2)

ber. C 36,26 H 3,72 N 9,40 I 42,57

gef. C 35,99 H 3,70 N 9,39 I 42,34

91 N-tert.Butyl-3-pyridyl-(3)-acrylsäureamid

14,9 g (0,1 mol) 3-Pyridyl-(3)-acrylsäure wurden mit 200 ml Thionylchlorid versetzt und 1 h refluxiert. Das Überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum zum Schluß bei einem Druck von 0,1 Torr abgedampft, der Rückstand mit Chloroform versetzt und 30 ml tert. Butylamin in 30ml Chloroform gelöst unter Kühlung (-15°C) des Ansatzes zugetropf. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min auf 50°C erwärmt und dann aufgearbeitet durch: Filtrieren, waschen des Filtrats mit M Kaliumcarbonatlösung und Wasser, trocknen

Über Natriumsulfat und abdampfen des Chloroforms im Vakuum. Der verbleibende Rückstand kristallisierte nach Zugabe von 100 ml Tetrachlorkohlenstoff und ließ sich aus wässrigem Äthanol umkristallisieren.

Ausbeute : 15 g (73,4 %) ; Fp : 178-179°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; Äthanol ; R_F : 0,55

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS): } \delta = 1,45(\text{s}; 9\text{H, tert. Butylgr.}), 6,2(\text{s}; 1\text{H, NH}), 6,5 \text{ u. } 7,9 (\text{d, d; } J = 16 \text{ Hz, } 2 \times 1\text{H, CH=CH}), 7,1-8,9 (\text{m}; 4\text{H, Pyridin H})$

Analyse : Nr. 12082 ; $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204,3)

ber. C 70,56 H 7,90 N 13,72

gef. C 70,50 H 7,94 N 13,66

3-(N-tert. Butyl-acrylamido-(3))-2'-hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

HY 75

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V4 (S.128) in Acetonitril als Solvens.

Ausbeute : 6,04 g (97 %) ; Fp : 168-170°C (Zers.)(Fus)
gelbe Kristalle aus wässrigem Äthanol

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS) : } \delta = 1,37(\text{s}; 9\text{H, tert. Butylgr.}), 6,23 \text{ u. } 6,43 (\text{s, s; } 2 \times 2\text{H, N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}), 12,8 (\text{s}; 1\text{H, NH}), 7,1 - 9,45(\text{m}; 12 \text{ H, Methin H, Pyridin H, NH, CH=CH})$

Analyse : Nr. 12123 (CH) ; 12128 (N) ; H4259 (I)

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (624,3)

ber. C 38,48 H 4,19 N 8,98 I 40,66

gef. C 38,36 H 4,27 N 9,14 I 40,56

2,2'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(tetramethylen)-di(pyridiniumbromid)

HY 89

12,2 g (0,1 mol) 2-Pyridin-aldoxim und 10,8 g (0,05 mol) 1,4-Dibrombutan wurden in 100 ml wasserfreiem Acetonitril 14 d unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auf 60°C erwärmt. Danach wurde filtriert, mit Aceton gewaschen und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,1 g (2,4 mmol)(4,8 %) ; 118)

Fp : 260-262°C (Zers.)(Fus) ; Lit Fp : 262°C ; Chromatogramm:
Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,5

HY 90 2,2'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(hexamethylen)-di(pyridiniumiodid)

Unter Verwendung von 1,6-Dibromhexan gelang die Synthese unter den Bedingungen, die in der Vorschrift für HY 89 (S. 169) beschrieben sind.

Ausbeute : 0,9 g (1,85 mmol)(3,7 %)

Um ein analysenreines Präparat zu erhalten wurde das Dibromid in das Diiodid überführt : 490 mg (1mmol) Dibromid werden in 2 ml Wasser gelöst und mit 0,5 g Natriumiodid versetzt. Es kristallisierte eine gelbe Substanz, die sich nach Abfiltrieren aus wässrigem Äthanol umkristallisieren ließ.

Ausbeute : 0,5 g(86 %) ; Fp : 211-213°C (Zers.)(Fus)
Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,6

Analyse: Nr. 13716 (Cm) ; 13656 (N) ; H 4707 (I)
 $C_{18}H_{24}I_2N_4O_2$ (582,2)
ber. C 37,13 H 4,14 N 9,62 I 43,60
gef. C 37,34 H 4,28 N 9,86 I 43,31

HY 91 2,2'-Bis(hydroximinomethyl)-1,1'-(2-buten-1,4-diyl)-di(pyridiniumbromid)

12,2 g (0,1 mol) 2-Pyridin-aldoxim und 10,7 g (50 mmol) 1,4-Dibrom-trans-2-buten wurden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid 24 h bei 60°C (Badtemperatur) gerührt. Der aufgefallene Niederschlag wurde filtriert, mit Aceton gewaschen und aus wässrigem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Hellbraunes Pulver, das sich mit der Zeit dunkler färbt.

Ausbeute : 16 g (69,8 %) ; Fp : 194-196°C (Zers.)(Fus)
Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

Analyse : Nr. 13335 (CH) ; 13281 (N) ; H 4593 (Br)
 $C_{16}H_{18}Br_2N_4O_2$ (458,2)
ber. C 41,94 H 3,96 N 12,23 Br 34,89
gef. C 41,73 H 4,17 N 12,48 Br 34,63

ZH-2 1-(4-Brom-2-buten-1-yl)-2-hydroximinomethyl-pyridiniumbromid

21,4 g (0,1 mol) 1,4-Dibrom-trans-2-buten und 12,2 g (0,1 mol) 2-Pyridinaldoxim wurden in 150 ml Methylethylketon gelöst und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach 10 d wurde abgesaugt und mit Methylethylketon und Äther gewaschen. Das bräunliche Produkt war, wie DC geprüft, frei von diquartärem HY 91.

Ausbeute : 7,5 g (22,3 %) Fp : 118 -120°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,75

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 3,97-4,17(m; 2H, CH=CH-CH₂-Br)
5,63-6,25 (m; 4H, N-CH₂-CH=CH-CH₂-Br), 8,82(s; 1H, CH=NO)
8,07-9,6(m; 4H, Pyridin H)

Analyse : Nr. 14510 ; H 4905 (Br) ; C₁₀H₁₂Br₂N₂O (336,0)
ber. C 35,74 H 3,60 N 8,34 Br 47,56 Br_{ion} 23,78
gef. C 35,81 H 3,50 N 8,50 Br 47,52 Br_{ion} 24,00

1,1'-(2-Buten-1,4-diyl)-3-carbamoyl-2'-hydroximinomethyl- HY 92
di(pyridiniumbromid)

3,36 g (10 mmol) ZH-2 und 1,2 g (10mmol) Nicotinsäure-
amid wurden in 75 ml wasserfreiem Acetonitril 24 h lang
unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei 40°C gerührt.
Der voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton
gewaschen und unter Verwendung von Aktivkohle aus wässri-
gem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute : 3,93 g (85 %) ; Fp : 181-183°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,35

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 13,13 (s; 1H, NOH), 8,73
(s; 1H, CH=NO), 8-9,7(m; 10 H, Pyridin H u. NH₂), 5,2-6,7
(m; 6H, N-CH₂-CH=CH-CH₂-N)

Analyse : Nr. 13334 (CH) ; 13282 (N) ; H 4592 (Br)
C₁₆H₁₈Br₂N₄O₂ (458,2) ..
ber. C 41,94 H 3,96 N 12,23 Br 34,89
gef. C 41,69 H 4,21 N 12,14 Br 34,99

2-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd 120) 103

5,75 g (0,25 Grammatom) Natrium wurden in 200 ml abso-
ludem Äthanol gelöst und unter Rühren 30,5 g Salicylaldehyd
(0,25 mol) hinzugegeben. Zu der gelben Suspension wurden
188 g (1mol) 1,2-Dibromäthan gegeben und unter Stickstoff-
atmosphäre 24 h refluxiert. Aufarbeitung : filtrieren,
Äthanol im Vakuum abdampfen, Rückstand mit Chloroform auf-
nehmen, mit N Natronlauge schütteln, bis die wässrige
Phase farblos bleibt, Chloroformphase über Natriumsulfat

trocknen, Lösungsmittel abdampfen und verbleibenden Rückstand fraktionieren .

Ausbeute : 26 g (45,4 %) ;

Kp_{0,2} : 110-112°C ; Lit Kp₁₃ : 196°C

Die Substanz kristallisierte und konnte nach dreimaligem Umkristallisieren in DC-reiner Form gewonnen werden .

Fp : 59-60°C (Petroläther 50/60) ; Lit Fp : 46°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Chloroform ; R_F : 0,4

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 3,74(t, J=7Hz, 2H, CH₂-CH₂-Br), 4,42(t, J=7Hz; 2H, O-CH₂-CH₂-), 6,85-7,95(m; 4H, Aromaten H), 10,5(s; 1H, CHO)

Analyse : Nr. 14834 ; H 5026 (8r) ; C₉H₉BrO₂ (229,1)

ber. C 47,18 H 3,96 Br 34,89

gef. C 47,26 H 3,92 Br 35,08

104 2,2'-Ethylen-dioxy-di(benzaldehyd) 144)

Der Destillationsrückstand von 103 wurde in heißem Chloroform gelöst . Beim Erkalten fielen aus der Lösung farblose Kristalle , die aus Äthanol umkristallisiert wurden .

Ausbeute : 12g (35,5 % bezogen auf Salicylaldehyd)

Fp : 127-128°C (Fp 1) ; Lit Fp : 130°C

Chromatogramm : Kieselgel ; Acetonitril ; R_F : 0,85

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO:CDCl₃ 50:50/TMS) : δ = 4,4(s; 2x2H, CH₂), 10,5(s; 2x1H, CHO), 6,85-7,83(m; 2x4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 14835 ; C₁₆H₁₄O₄ (270,3)

ber. C 71,10 H 5,22

gef. C 71,14 H 5,19

HY102 2,2'-Ethylen-dioxy-di(benzaldehydoxim) 144)

Vorschrift analog zur Darstellung von 105 (S.173)

Ausbeute : 86,5 % ; Fp : 168°C ; Lit Fp : 170°C (Äthanol)

Chromatogramm : Kieselgel ; 1.) Chloroform/Acetonitril 50:50 R_F : 0,65 ; 2.) Acetonitril ; R_F : 0,8

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 4,43(s; 2x2H, CH₂), 8,33(s; 2x1H, CH=NO), 11,11(s; 2x1H, NOH), 6,78-7,81(m; 2x4H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 14889 ; C₁₆H₁₆N₂O₄ (300,3)

ber. C 63,99 H 5,37 N 9,33

gef. C 64,00 H 5,33 N 9,25

2-(2-Bromethoxy)-benzaloxim

105

29,9 g (0,1mol) 2-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd wurden mit 14 g Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Während dieser Zeit wurde portionsweise festes Natriumhydrogencarbonat bis zur neutralen Reaktion zugegeben. Nach Filtration und Abdampfen des Äthanol wurde der Rückstand mit M Kaliumcarbonatlösung versetzt und geschüttelt bis das entstandene Öl erstarrt war. Die nach Absaugen erhaltenen Kristalle ließen sich aus Toluol umkristallisieren.

Ausbeute : 26,6 g (88 %) ; Fp : 74-75°C (FP 1)
Chromatogramm : Kieselgel ; 1.) Chloroform R_F : 0,25
2.) Chloroform/Acetonitril 50:50 R_F : 0,75

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3/\text{TMS)}$: δ = 3,63(t, J=7Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$), 4,3(t, J=7Hz, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$), 6,77-7,83(m; 4H, Aromaten H), 8,53(s; 1H, CH=NO), 9(s; 1H, NOH)

Analyse : Nr. 15012 ; H 50,98(Br) ; $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ (244,1)

ber. C 44,28 H 4,13 N 5,75 Br 32,74
gef. C 43,98 H 4,08 N 5,65 Br 32,94

3-Carbamoyl-1-[2-(2-hydroximinomethyl-phenoxy)-ethyl]-pyridiniumbromid

HY 101

7,32 g (30 mmol) 2-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd wurden mit 3,66 g (30 mmol) Nicotinsäureamid in 100 ml Acetonitril 24 h unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit refluxiert. Der Niederschlag wurde nach Absaugen und Waschen mit Aceton erst aus Wasser, dann aus Methanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausbeute : 4 g (10,9 mmol) (36,4 %) ; Fp : 223-225°C (Fus)
Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,7

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ 4,5-5,4(m; 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 6,7-9,9(m; 11H, Methin H, Aromaten H u. NH_2), 11,12(s; 1H, NOH),

Analyse : Nr. 15119 ; H 49,81 (Br) ; $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (366,2)

ber. C 49,19 H 4,40 N 11,48 Br 21,82
gef. C 49,19 H 4,42 N 11,44 Br 21,57

2-Bromethoxy-benzol ¹⁴⁵⁾

98

Die Darstellung erfolgte analog der von 2-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd.

Ausbeute : 49,7 % ; Fp : 33°C ; Lit Fp : 32-33°C ; farblose Nadeln aus wässrigem Methanol ; $\text{Kp}_{0,05}$: 63°C

3-Carbamoyl-1-(2-phenoxyethyl)-pyridiniumbromid

100

2g (10 mmol) 2-Bromethoxy-benzol und 1,22 g (10 mmol) Nicotinsäureamid wurden in 50 ml Acetonitril 7 h refluxiert. Der nach Abkühlen ausgefallene farblose Niederschlag wurde

abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert .

Ausbeute : 750 mg (23,2 %) ; Fp : 196-198°C
 Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,8

Analyse : Nr. 14655 ; H 4961 (Br) ; $C_{14}H_{15}BrN_2O_2$ (323,2)
 ber. C 52,02 H 4,68 N 8,65 Br 24,73
 gef. C 51,92 H 4,75 N 8,64 Br 25,02

3-Nitrobenzophenon 122)

93 g (0,5 mol) 3-Nitrobenzoylchlorid wurden in 500 ml wasserfreiem Benzol gelöst und portionsweise unter Eiskühlung 100 g Aluminiumchlorid (wasserfrei) zugegeben . Nach beendeter Zugabe wurde refluxiert (1 h) bis die Chlorwasserstoffentwicklung aufgehört hatte . Der Ansatz wurde auf Eis gegossen , die benzolische Phase abgetrennt , mit Wasser und M Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet . Der nach Abziehen des Benzols verbleibende Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert .

Ausbeute : 104,6 g (0,44 mol) (88 %) ; bräunliche Kristalle
 Fp : 94°C Lit Fp : 94-95°C

3-Aminobenzophenon 122)

45,4 g (0,2 mol) 3-Nitobenzophenon wurden in 650 ml halbkonz. Salzsäure suspendiert und in der Siedehitze portionsweise 100 g feingepulvertes Zinn hinzugegeben . Die Reaktionsmischung wurde nach 15 min Rühren heiß filtriert und nach Abkühlen in den Kühlschrank gestellt . Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt , in 100 ml Wasser und 100 ml Chloroform suspendiert und unter Eiskühlung mit festem Natriumhydroxid bis zur alkalischen Reaktion versetzt . Nach Abtrennen der Chloroformphase wurde noch dreimal mit Chloroform extrahiert , die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft . Der verbleibende Rückstand wurde aus Toluol/Petroläther(50/60) umkristallisiert .

Ausbeute : 32,2 g (0,163 mol) (81,5 %) ; gelbe filzige Nadeln, Fp: 87°C ; Lit Fp : 86°C

Analyse : Nr. 14273 ; $C_{13}H_{11}NO$ (197,2)

ber. C 79,13 H 5,62 N 7,10
 gef. C 79,33 H 5,43 N 7,18

Chloressigsäurechlorid 146)

94,5 g (1 mol) Chloressigsäure wurden auf 100°C erhitzt und langsam 137 g Phosphortrichlorid zugetropft . Nach 2h trat Trübung auf und es entstand ein zähes Öl , das allmählich fest wurde . Nach 8 h wurde von dem voluminösen Festprodukt dekantiert und die klare Lösung über eine 20 cm

110
 ==

111
 ==

Vigreuxkolonne fraktioniert .

Ausbeute : 49,2 g (42,5 %)

Kp₇₆₀ : 102-105 °C Lit Kp₇₆₀ : 105 °C

N-Chloracetyl-3-aminobenzophenon

108

19,7 g (0,1 mol) 3-Aminobenzophenon wurden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 11,5 g (0,102 mol) Chloraussigsäurechlorid in 50 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst zugetropft . Nach Zugabe von 14,5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 16 h bei Raumtemperatur gerührt . Aufarbeitung : a.) filtrieren , Filterkuchen mit Wasser und halbkonz. Salzsäure gründlich waschen und den verbleibenden Rückstand aus Äthanol umkristallisieren . b.) Filtrat einengen , den Rückstand mit Wasser und Chloroform versetzen , die Chloroformphase nach Abtrennen mit konz. Salzsäure , M Kaliumcarbonatlösung und Wasser waschen , über Natriumsulfat trocknen und das Lösungsmittel im Vakuum abdampfen . Der verbleibende Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert .

Ausbeute : 14,9 g + 7,6 g = 22,5 g (82,2 %)

Fp : 136 °C (FP 1)

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/CDC1₃ 50:50/TMS): δ = 4,2(s;2H,CH₂) 7,4-8,03(m;9H,Aromaten H), 10,4(s;1H,NH)

Analyse : Nr. 14298 ; 4856 (Cl) ; C₁₅H₁₂ClNO₂ (273,7)

ber. C 65,82 H 4,42 N 5,12 Cl 12,95

gef. C 65,63 H 4,45 N 5,03 Cl 12,97

1-[N-(3-Benzoyl-phenyl)-acetamido-(2)]-pyridiniumchlorid HY 104

2,74 g (10 mmol) N-Chloracetyl-3-aminobenzophenon wurden in 20 ml wasserfreiem Pyridin 3 h auf 100 °C erhitzt . Beim Abkühlen bildete sich nach Zugabe von Aceton ein Niederschlag , der abgesaugt wurde und mit Aceton gründlich gewaschen wurde .

Ausbeute : 2,6 g (73,7 %) , farblose Nadeln aus Äthanol/Aceton ; Fp : 179-181 °C (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,85

¹H-NMR-Spektrum (D₆-DMSO/TMS) : δ = 6,1(s;2H,CH₂-N), 7,4-9,4 (m;14H,Aromaten H), 12,1(s;1H,NH)

Analyse : Nr. 14867 ; H 5025(Cl) ; C₂₀H₁₇ClN₂O₂ (352,8)

ber. C 68,08 H 4,85 N 7,94 Cl 10,05

gef. C 67,82 H 4,67 N 8,04 Cl 10,05

HY 103 1-[N-(3-Benzoyl-phenyl)-acetamido-(2)]-3-hydroximinomethyl-pyridiniumchlorid

1,22 g (10 mmol) 3-Pyridinaldoxid und 2,74 g (10 mmol) N-Chloracetyl-3-aminobenzophenon wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und 3h unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auf 100°C erhitzt. Es bildete sich ein Öl, das nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum in 20 ml warmem Äthanol gelöst wurde. In der Kälte fielen Kristalle aus, die nach Acetonzugabe abgesaugt und mit Aceton gewaschen wurden.

Ausbeute: 2g (50,5 %); Fp: 179°C (Zers) feine farblose Nadeln aus Äthanol; Chromatogramm: Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,85

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 6,0(s; 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7,4-9,4 (m; 14H, Aromaten H, Methin H), 11,8(s; 1H, NH), 12,4(s; 1H, NOH)

Analyse: 14868; H 5003 (Cl); $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (395,8)

ber. C 63,72 H 4,58 N 10,62 Cl 8,96

gef. C 63,51 H 4,50 N 10,55 Cl 9,05

HY 105 1-[N-(3-Benzoyl-phenyl)-acetamido-(2)]-1-methyl-piperidiniumchlorid

Eine Suspension von 2,74 g (10 mmol) N-Chloracetyl-3-aminobenzophenon in 20 ml N-Methyl-piperidin wurde 2h refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde mit Aceton versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Aceton und Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,65 g (97,8 %); Fp: 221-223°C (Zers) farblose Nadeln; Chromatogramm: Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20; R_F : 0,85

Analyse: Nr. 15484; H 5115 (Cl); $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (372,9)

ber. C 67,64 H 6,76 N 7,51 Cl 9,51

gef. C 67,34 H 6,88 N 7,27 Cl 9,75

HY 41 3,3'-Bis(N-tert.butyl-carbamoyl)-1,1'-oxydimethylen-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V3 (S.126)

Ausbeute: 6,48 g (96,5 %); Fp: 219-220°C (Fus)
Chromatogramm: Cellulose; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,8

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 1,43(s; 2x9H, tert. Butylgruppe), 6,4(s; 2x2H, $\text{-N-CH}_2\text{-O-}$), 8,27-9,77(m; 10 H, NH u. Pyridin H)

Analyse: Nr. 9630 (CH) ; H3635(I); $C_{22}H_{32}I_2N_4O_3 \cdot xH_2O$ (672,4)
 ber. C 39,58 H 5,09 I 37,73
 gef. C 39,69 H 4,91 I 37,71

4,4'-Bis(N-tert.butyl-carbamoyl)-1,1'-oxydimethylen-di HY 21
(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V3(S.126).

Ausbeute : 5,7 g (84,8 %) ; Fp : 260-261°C (Fus)
 Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,85

1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS) : δ = 1,52(s; 2x9H, tert. Butylgr.),
 6,16(s; 2x2H, N-CH₂-O-), 8,26 (d; J= 6Hz, 2x2H, Pyridin H(3)u.H(5)
 u. 2x1H, NH), 9,09(d, J=7Hz; 2x2H, Pyridin H(2)u.H(6))

Analyse : Nr. 8774(CH); H3314(I); $C_{22}H_{32}I_2N_4O_3 \cdot xH_2O$ (672,4)
 ber. C 39,58 H 5,01 I 37,73
 gef. C 39,63 H 5,19 I 37,72

4-Pivaloyl-amino-pyridin 127c

4,7 g (50 mmol) 4-Aminopyridin wurden in 80 ml Acetonitril
 (wasserfrei) gelöst und eine Lösung von 7g (58 mmol) Piva-
 loylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst zuge-
 tropft . Nach beendeter Zugabe wurde 6h refluxiert , das Lö-
 sungsmittel im Vakuum abgedampft , der Rückstand mit M Na-
 triumhydrogencarbonat-Lösung neutral gestellt , und dreimal
 mit Chloroform extrahiert . Nach Trocknen der vereinigten
 Extrakte über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels
 blieb ein Rückstand .

Reinigung : Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff und
 Sublimation im Vakuum .

Ausbeute : 7,3 g (40,96 mmol)(81,9 %) ; Fp : 134-135°C (FP 1)
 Chromatogramm : Kieselgel 1.) Acetonitril R_F : 0,2 2.) Ä-
 thanol R_F : 0,55

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$ /TMS): δ = 1,33(s; 9H, tert. Butylgr.),
 7,5(dd; J=6Hz, J=2Hz, 2H, Pyridin H(3)u.H(5)), 8,17(s; 1H, NH)
 8,38(dd, J=6Hz, J=2Hz; 2H, Pyridin H(2)u.H(6))

Analyse: Nr. 15525 ; $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,2)
 ber. C 67,39 H 7,92 N 15,72
 gef. C 67,28 H 8,04 N 16,00

HY 39

1,1'-Oxydimethylen-4,4'-bis(pivaloyl-amino)-di(pyridiniumperchlorat)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V3 (S.126). Da das Produkt bei der Reaktion in Lösung blieb, wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, 3g Natriumperchlorat zugegeben und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wässrigem Methanol umkristallisiert.

Ausbeute : 3,7 g (61,7 %) ; Fp : 209-211°C (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 ; R_F : 0,85

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO/TMS}$) : δ = 1,24(s; 2x9H, tert. Butylgr.), 6,03(s; 2x2H, N-CH₂-O-), 8,28(d, J=6,5Hz, 2x2H, Pyridin H(3) u. H(5)), 8,83(d, J=6,5Hz; 2x2H, Pyridin H(2) u. H(6)), 10,66(s; 2x1H, NH)

Analyse Nr. 9632(CH) ; 9784 (N) ; H 3622 (Cl)

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{11}$ (599,4)

ber. C 44,08 H 5,38 N 9,35 Cl 11,83

gef. C 43,77 H 5,29 N 9,28 Cl 12,25

127e

N-Pivaloyl-N'-(4-pyridin)-carbohydrazid

Die Darstellung erfolgte analog zu der von 4-Pivaloyl-amino-pyridin (S.177).

Reinigung : Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform/Petroläther (60/70). Farblose Kristalle, in verd. Salzsäure und Kaliumcarbonatlösung löslich.

Ausbeute : 9,2 g (83,1 %) ; Fp : 179°C (FP 1)

Chromatogramm : Kieselgel ; 1.) Acetonitril R_F : 0,3

2.) Äthanol R_F : 0,55

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3/TMS) : δ = 1,33 (s; 9H, tert. Butylgr.), 7,42(dd, J=5Hz u. J=2Hz, 2H, Pyridin H(3) u. H(5)), 8,36(dd, J= 5Hz u. J=2Hz; 2H, Pyridin H(2) u. H(7)), 8,73 u. 10,13 (s,s; 2x2H, NH-NH)

Analyse: Nr. 15560 ; $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (221,3)

ber. C 59,71 H 6,83 N 18,99

gef. C 59,46 H 6,66 N 19,17

HY 38

1,1'-Oxydimethylen-4,4'-bis(pivaloyl-hydrazino-carbonyl)-di(pyridiniumiodid)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift V3 (S.126).

Ausbeute : 7,3 g (96,3 %) ; Fp : 221-223°C (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,65

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)}$: δ = 1,22(s; 2x9H, tert. Butylgr.)
6,16(s; 2x2H, N-CH₂-O), 8,22(d, J=6Hz, 2x2H, Pyridin H(3)u.H(5)),
9,1(d, J=6Hz, 2x2H, Pyridin H(2)u.H(6)), 9,4 u. 10,6 (s,s;
2x2x1H, NH-NH)

Analyse : Nr. 9934 (CH); H3638(I); C₂₄H₃₄I₂N₆O₅·xH₂O (758,4)
ber. C 38,01 H 4,78 I 33,47
gef. C 38,13 H 4,98 I 33,96

N-(2-Aminoethyl)-4-pyridincarboxamid 130)

127i

36 g (0,6 mol) Ethylendiamin wurden auf 50°C erwärmt und
27,4 g (0,2 mol) Isonicotinsäuremethylester hinzuge tropft.
Nach 4 h Rühren bei 50°C wurde die Reaktionsmischung im Va-
kuum, zuletzt bei 0,1 Torr, eingeeengt und der Rückstand mit
Methanol aufgeköcht. Nach Filtration erhielt man 4,9 g (18mmol)
einer farblosen Substanz, die als das Bisprodukt N,N'-Ethy-
len-bis(4-pyridincarboxamid) identifiziert wurde. Das Filtrat
wurde eingeeengt und der Rückstand kristallisierte aus Chloro-
form/Tetrachlorkohlenstoff.

Reinigung : Sublimation (140-160°C, 0,1 Torr) ; Umkristal-
lisieren aus Essigester/Acetonitril oder Chloroform/Petrol-
äther(60/70).

Ausbeute : 26 g₀ (157,4 mmol) (78,7 %)
Fp : 107,5-108°C ; Lit Fp : 108,5-109°C

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{/TMS)}$: δ = 1,39(s; 2H, NH₂), 2,6-3,5
(m; 4H, CH₂-CH₂), 6,93(s; 1H, NH), 7,26(dd, J=6Hz, J=2Hz; 2H, Pyri-
din H(3)u.H(5)), 8,26(dd, J=6Hz, J=2Hz, 2H, Pyridin H(2)u.H(6))

Analyse : Nr. 9625 (CH) ; 8785 (N); C₈H₁₁N₃O (165,2)
ber. C 58,16 H 6,71 N 25,44
gef. C 58,09 H 6,75 N 25,75

N-(Pivaloyl-aminoethyl)-4-pyridincarboxamid

127f

Die Darstellung erfolgte analog zu der von 4-Pivaloyl-
amino-pyridin (S.177).

Reinigung : Sublimation im Vakuum (0,1 Torr, Badtemperatur
140°C) und Umkristallisieren aus Chloroform/Tetrachlorkohlen-
stoff.

Ausbeute : 9,25 g (37,1 mmol) (74,2 %) ; Fp : 170-171°C (FP 1)
Chromatogramm : Kieselgel ; Äthanol R_F : 0,4

$^1\text{H-NMR-Spektrum (CDCl}_3\text{/TMS)}$: δ = 1,12(s; 9H, tert. Butylgr.),
3,38(s; 4H, CH₂-CH₂), 6,5 u. 7,9 (s,s; 2x1H, NH-CH₂-CH₂-NH),
7,33(d; J=5Hz, 2H, Pyridin H(3)u.H(5)), 8,25(d; J=5Hz, 2H, Pyridin
H(2)u.H(6))

Analyse : Nr. 9626(CH) ; 15488(N) ; $C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249,3)

ber. C 62,62 H 7,68 N 16,86

gef. C 62,79 H 7,68 N 16,87

HY 55 1,1'-Oxydimethylen-4,4'-bis [N-(pivaloyl-aminoethyl)-carbamoyl]-di(pyridiniumchlorid)

5g (20 mmol) N-(Pivaloyl-aminoethyl)-4-pyridincarboxamid und 1,15 g 1,1'-Dichlordimethyläther wurden in 100 ml absolutem Acetonitril gelöst und 8 h unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit refluxiert. Nach Absaugen des farblosen Niederschlags wurde dieser aus Äthanol umkristallisiert. Da die Substanz auch bei -20°C nur langsam und unter großen Ausbeuteverlusten kristallisierte, wurde der äthanolischen Lösung Aceton bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Das Produkt war hygroskopisch.

Ausbeute : 3,8 g (61,9 %) ; Fp : $179-181^{\circ}\text{C}$ (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,9

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): δ = 1,1(s;2x9H,tert.Butylgr.), 3,36 (s;2x4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6,36(s;2x2H,N- $\text{CH}_2\text{-O-}$), 7,9(s;2x1H, $\text{NHCO}(\text{CH}_3)_3$), 8,72(d,J=6,5Hz;2x2H,Pyridin H(3)u.H(5)), 9,63 (d,J=6,5 Hz,2x2H,Pyridin H(2)u.H(6)), 9,93(s;2x1H,Pyridinium-CONH)

Analyse : Nr. 10748(CH) ; 10733 (N) ; H 3868 (Cl)

$C_{28}H_{42}Cl_2N_6O_5$ (613,6)

ber. C 54,81 H 6,90 N 13,70 Cl 11,56

gef. C 53,31 H 6,59 N 14,09 Cl 11,47

127g
===g

Isonicotinsäure-tert.butylester

12,3 g Isonicotinsäure wurden mit 50 ml Thionylchlorid übergossen und refluxiert bis eine klare Lösung entstanden war. Nach Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum, wurden 50 ml Pyridin zugegeben und 15 g tert. Butanol in 50 ml Pyridin hinzugeetropft. 1 h wurde refluxiert, nach Abkühlen 80 ml Äther hinzugegeben und filtriert. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wurde der verbleibende Rückstand fraktioniert.

Ausbeute : 4,5 g (25,1 %) ; $Kp_{0,05}$: 38°C ; n_D^{21} : 1,4850

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3/TMS): δ = 1,63(s;9H,tert.Butylgr.) 7,88(dd,J=5Hz,J=2Hz,2H,Pyridin H(3)u.H(5)),8,83(dd,J=5Hz,J=2Hz,2H,Pyridin H(2)u.H(6))

2-(Pyridyl-(4)-)ethyl-pivaloat

127h

Die Darstellung erfolgte analog zu der von 4-Pivaloyl-amino-pyridin (S. 177).

Reinigung : Fraktionierung im Vakuum ; Ausbeute : 4.95 g (23,9 mmol) (47,8 %)

Kp_{0,01} : 81°C ; n_D²⁴ : 1,4820

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): δ = 1,49(s; 9H, tert. Butylgr.), 3,17(t, J=7Hz; 2H, CH₂-CH₂-O-CO), 4,5(t, J=7Hz; 2H, CH₂-CH₂-OCO), 7,29(dd, J=5Hz, J=1Hz; 2H, Pyridin H(3) u. H(5)), 8,47(dd, J=5Hz, J=2Hz; 2H, Pyridin H(2) u. H(6))

N-(Pyridyl-(4)-methyl)-pivaloylamid

127d

Die Darstellung erfolgte analog zu der von 4-Pivaloyl-amino-pyridin (S. 177)

Reinigung : Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff und Sublimation im Vakuum (0,1 Torr, 120°C Badtemperatur)

Ausbeute : 9,2 g (47,8 mmol) (95,7 %) ; Fp : 74°C (FP 1)

Chromatogramm (Kieselgel 1.) Acetonitril R_F : 0,15 2.) Äthanol R_F : 0,6

Analyse : Nr. 9627(CH); 9786(N); C₁₁H₁₆N₂O (192,3)

ber. C 68,71 H 8,39 N 14,57

gef. C 68,86 H 8,48 N 14,82.

2-Hydroxyethyl-benzilat ¹²⁷⁾

4,56 g (20 mmol) Benzilsäure und 26 g Ethylenglykol in 200 ml Benzol wurden mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 12 h refluxiert. Danach wurde mit M Kaliumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende Rückstand aus Toluol/Petroläther(60/70) umkristallisiert.

Ausbeute : 4,4 g (16,2 mmol) (81 %)

Fp : 96°C (FP 1) ; Lit Fp : 96°C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): δ = 2,8-3,3(breites Signal; 2H, OH), 3,33-4,17(m; 4H, CH₂-CH₂), 6,73-7,2(m; 10 H, Aromaten H)

2-(Benziloxyl-oxy)-ethyl-p-toluolsulfonat ¹²⁷⁾

129

8,16 g (30 mmol) 2-Hydroxyethyl-benzilat, 5,72 g (30 mmol) p-Toluolsulfochlorid und 10 g wasserfreies Kaliumcarbonat

wurden in 100 ml Aceton 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Chloroform versetzt und die Chloroformlösung mit M Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels kristallisierte der Rückstand nach Zugabe von Toluol. Zur Reinigung wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute : 11,1 g (26 mmol) (86,75 %)
Fp : 111-112°C Lit Fp : 111-113°C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS): δ = 2,28(s; 3H, CH₃), 3,53(s; 1H, OH), 3,87-4,27(m; 4H, CH₂-CH₂), 6,78-7,4(m; 14H, Aromaten H)

Analyse : Nr. 14612 ; H 4944 (S) ; C₂₃H₂₂O₆S (426,5)

ber. C 64,75 H 5,19 S 7,51
gef. C 64,77 H 5,25 S 7,47

Y 100 1-[2-(Benziloyloxy)-ethyl]-4-tert.butyl-pyridinium-p-toluol-sulfonat

2,14 g (5 mmol) 2-(Benziloyloxy)-ethyl-p-toluolsulfonat wurden in 7,5 ml 4-tert. Butylpyridin 6 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 30 ml Aceton und 20 ml Äther versetzt. Bei -20°C kristallisierte die Substanz, die nach Absaugen aus Aceton umkristallisiert wurde.

Ausbeute : 2,3 g (82 %) farblose Nadeln ; Fp : 154-155°C (Fus)
Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,9

Analyse : Nr. 14716 ; H 4939 (S) ; C₃₂H₃₅NO₆S (561,7)

ber. C 68,42 H 6,28 N 2,49 S 5,71
gef. C 68,17 H 6,25 N 2,76 S 5,74

1-[2-(Benziloyloxy)-ethyl]-4-tert.butyl-pyridiniumiodid

562 mg (1 mmol) HY 100 und 150 mg Natriumiodid wurden in 50 ml Aceton gelöst. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde filtriert und das Filtrat auf 5 ml eingeeengt. Bei -20°C kristallisierte aus der anfangs klaren Lösung das gewünschte Iodid in gelben Nadeln.

Ausbeute : 211 mg (40,8 %) ; Fp : 164°C (Fp 1)

Analyse : Nr. 14795 ; H 5013 (I) ; C₂₅H₂₈INO₃ (517,4)

ber. C 58,03 H 5,45 N 2,71 I 24,53
gef. C 58,18 H 5,71 N 2,52 I 24,51

N,N'-(Ethylen)-bis(3-pyridin-carboxamid) 129)

130a

30,2 g (0,2 mol) Nicotinsäureethylester wurden mit 6g (0,1 mol) Ethylendiamin bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3h war ein zäher Brei entstanden und 10 ml Methanol wurden hinzugefügt. Nach 48 h wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus Äthanol/Wasser unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute : 22 g (81,4 %)

Fp : 219-220°C (aus Acetonitril/Wasser); Lit Fp : 216-218°C

Analyse : Nr. 15568 ; C₁₄H₁₄N₄O₂ (270,3) ¶

ber. C 62,21 H 5,22 N 20,73

gef. C 61,97 H 5,13 N 21,03

N,N'-(Ethylen)-bis(4-pyridin-carboxamid) 129,130)

130b

Die Darstellung erfolgte analog zu der des 3-Isomeren.

Ausbeute : 20 g (74 %) ; Nadeln aus wässrigem Äthanol oder wässrigem Acetonitril

Fp : 281 ; Lit Fp : 281-282°C

Analyse : Nr. 15567 ; C₁₄H₁₄N₄O₂ (270,3)

ber. C 62,21 H 5,22 N 20,73

gef. C 61,87 H 5,22 N 20,93

1-(3-Brompropyl)-4-tert.butyl-pyridiniumbromid 69)

133

6,8 g (50 mmol) 4-tert. Butylpyridin und 15,1 g (75 mmol) 1,3-Dibrompropan wurden in 200 ml wasserfreiem Aceton unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 48 h refluxiert. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz ist in Chloroform löslich.

Ausbeute : 14,1 g (84 %) ; Fp : 192°C ; Lit Fp : 193°C

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/TMS) : δ = 1,48(s;9H,tert. Butylgr.)

2,5-3,1(m;2H,CH₂-CH₂-CH₂-Br), 3,63(t,J=7Hz;2H,CH₂-CH₂-Br)

5,23(t,J=7Hz;N-CH₂-), 8,13(dd,J=6Hz,J=1Hz;2H,Pyridin

H(3)u.H(5)), 9,8(dd,J=6Hz,J=1Hz;2H,Pyridin H(2)u.H(6))

HY 54

4,4''-Di-tert.butyl-4,4''-(N,N'-ethylen)-dicarbamoyl-1,1'-1'',1'''-bis(trimethylen)-tetra(pyridiniumbromid)

1,35 g (5mmol) N,N'-(Ethylen)-bis(4-pyridin-carboxamid) und 4,05 g (12 mmol) 1-(3-Brompropyl)-4-tert.butyl-pyridiniumbromid wurden in 50 ml absolutem Acetonitril bei 60°C unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit gerührt. Nachdem zunächst Lösung eingetreten war, begann die Abscheidung eines Niederschlags, der nach 5d abgesaugt, mit Aceton gewaschen und aus wässrigem Äthanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute : 4g (4,16mmol)(83,2 %) ; Fp : 266-268 (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,8

$^1\text{H-NMR-Spektrum (D}_6\text{-DMSO/TMS)} : \delta = 1,4(\text{s}; 2 \times 9\text{H, tert. Butylgr.})$
 $2,5-3(\text{m, nicht aufgel.}; 2 \times 2\text{H, CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}), 3,3-3,9(\text{m, nicht aufgel.}; 2 \times 2\text{H, NH-CH}_2\text{)}, 4,43-5,1(\text{m, nicht aufgel.}; 2 \times 2 \times 2\text{H, N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}), 8,03-9,5(\text{m}; 2 \times 9\text{H, Pyridin H u. NH})$

Analyse : Nr. 10816(CH); H 3902(Br); $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{Br}_4\text{N}_6\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (962,5)
 ber. C 47,41 H 5,66 Br 33,21
 gef. C 47,44 H 6,06 Br 33,25 Die Substanz ist hygroskopisch

HY 79

3,3''-(N,N'-Ethylen)-dicarbamoyl-2,2''-dihydroximinomethyl-1,1'-1'',1'''-bis(oxydimethylen)-tetra(pyridiniumchlorid)

5,4 g (20 mmol) N,N'-(Ethylen)-bis(3-pyridinium-carboxamid) und 16,5 g (70 mmol) Z-2 wurden mit 21g Natriumiodid in 200 ml wasserfreiem Acetonitril unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur 4 d gerührt. Danach wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute : 15g (13,5 mmol) (68 %)

11,1 g Tetraiodid wurden in 400 ml Wasser gelöst und über eine Anionenaustauschersäule chromatographiert (vergl. S. 147). Das Eluat wurde auf 20 ml eingeeengt und mit Äthanol versetzt. Die farblosen ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und noch zweimal aus wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute 5,9 g (73,9 %); Fp : 135-137°C (Zers)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser 60:20:20 R_F : 0,15, das bei der Reaktion auftretende Nebenprodukt R_F hat einen R_F von 0,4

Analyse : Nr. 12656 (CH) ; 12639 (N) ; H 4399 (Cl)
 $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_6 \times 3\text{H}_2\text{O}$ (798,5)

ber. C 45,12 H 5,04 N 14,03 Cl 17,76
 gef. C 45,01 H 5,47 N 13,94 Cl 17,62

4,4'-(N,N'-Ethylen)-dicarbamoyl-2,2''-dihydroximinomethyl-
1,1'-1'',1''-bis(oxydimethylen)-tetra(pyridiniumiodid)

HY 80

5,4 g (20 mmol) N,N'-(Ethylen)-bis(4-pyridin-carboxamid) ,
11,75 (50 mmol) Z-2 und 21g Natriumiodid wurden in 200 ml
Acetonitril unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit bei Raum-
temperatur 24 h gerührt . Nach Absaugen und Waschen des Pro-
dukts mit Aceton wurde viermal aus Wasser umkristallisiert .
Anschließend wurde noch dreimal aus wässrigem Äthanol um-
kristallisiert , wobei nach jedem Umkristallisieren auf
DC-chromatographische Reinheit geprüft wurde .

Ausbeute : 11,2 g (10,1 mmol)(50,5 %) ; Fp : 151-153°C(Zers.)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 ; R_F : 0,15 (Nebenprodukt R_F : 0,45)

Analyse : Nr. 12983 (CH) ; 12991 (N) ; H4500 (I)

$C_{30}H_{34}I_4N_8O_6$ (1110,4)

ber. C 32,45 H 3,09 N 10,09 I 45,72

gef. C 32,19 H 3,39 N 10,07 I 45,46

3,3'-(N,N'-Ethylen)-dicarbamoyl-4,4''-dihydroximinomethyl-
1,1'-1'',1''-bis(oxydimethylen)-tetra(pyridiniumiodid)

HY 81

1,35 g (5 mmol) N,N'-(Ethylen)-bis(3-pyridin-carboxamid) ,
2,6 g (11 mmol) Z-4 und 6g Natriumiodid wurden in 50 ml
wasserfreiem Acetonitril bei Raumtemperatur unter Ausschluß
von Luftfeuchtigkeit 5 h gerührt . Die gelben Kristalle
wurden abgesaugt , mit Aceton gewaschen , erst aus Wasser und
dann zweimal aus wässrigem Äthanol umkristallisiert , wobei
nach jedem Umkristallisieren auf DC-Reinheit geprüft wurde .

Ausbeute : 3,65g (3,29 mmol)(65,7 %) ; Fp : 238-240°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,3 (Nebenprodukt R_F : 0,65)

Analyse : Nr. 12889 (CH) ; 12864 (N) ; H 4466 (I)

$C_{30}H_{34}I_4N_8O_6$ (1110,4)

ber. C 32,45 H 3,09 N 10,09 I 45,72

gef. C 32,16 H 3,15 N 10,43 I 46,05

4,4'-(N,N'-Ethylen)-dicarbamoyl-4,4''-dihydroximinomethyl-
1,1'-1'',1''-bis(oxydimethylen)-tetra(pyridiniumiodid)

HY 82

Die Darstellung gelang analog zu der von HY 81 .

Ausbeute : 3,7 g(33,3 mmol)(66,6 %) ; Fp : 249-251°C(Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,3 (Nebenprodukt R_F : 0,5)

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): $\delta = 3,3(\text{s}; 2 \times 2\text{H}, \text{NHCH}_2-)$,
 6,1 u. 6,2 (s,s; $2 \times 2 \times 2\text{H}, \text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$), 8,22 (s; $2 \times 1\text{H}, \text{CH=NO}$)
 12,5 (s; $2 \times 1\text{H}, \text{NOH}$), 7,93-9,3 (m; $2 \times 9\text{H}, \text{NH}$ u. Pyridin H)

Analyse : Nr. 12890 (CH) ; 12865 (N) ; H 4467 (I)
 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{I}_4\text{N}_8\text{O}_6$ (1110,4)

ber. C 32,45 H 3,09 N 10,09 I 45,72
 gef. C 32,59 H 3,23 N 9,96 I 45,74

HY 83 2,2''-Dihydroximinomethyl-1,1'-1'',1'''-bis(oxydimethylen)-
di(pyridiniumiodid)-4',4''-bi(pyridiniumiodid)

1,56 g (10 mmol) 4,4'-Bipyridyl, 10,5 g Natriumiodid und
 5,93 g (25 mmol) Z-2 wurden in 150 ml wasserfreiem Acetonitril
 4 h bei Raumtemperatur und 3 h bei 60°C unter Ausschluß von
 Luftfeuchtigkeit gerührt. Das rot-orange gefärbte Rohpro-
 dukt wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und viermal aus
 Wasser umkristallisiert, wobei jedesmal ein Tropfen konz.
 Jodwasserstoffsäure-Lösung zugegeben wurde. Schließlich
 wurde noch aus wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute : 5,2 g (5,173 mmol) (51,7 %)

Fp : $173-174^\circ\text{C}$ (Zers.) (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
 60:20:20 R_F : 0,15

^1H -NMR-Spektrum (D_6 -DMSO/TMS): $\delta = 12,77(\text{s}; 2 \times 1\text{H}, \text{NOH})$, 8,47
 (s; $2 \times 1\text{H}, \text{CH=NOH}$), 7,83 - 9,43 (m; $2 \times 8\text{H}, \text{Pyridin H}$), 6,22 u. 6,33
 (s,s; $2 \times 2 \times 2\text{H}, \text{N-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}$)

Analyse : Nr. 13098 (CH) ; 13104 (N) ; H 4533 (I)
 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{I}_4\text{N}_6\text{O}_4 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ (1005,2)

ber. C 31,06 H 2,91 N 8,36 I 50,50
 gef. C 31,03 H 2,96 N 7,95 I 50,42

Y 86 4,4''-Dihydroximinomethyl-1,1'-1'',1'''-bis(oxydimethylen)-
di(pyridiniumiodid)-4',4''-bi(pyridiniumiodid)

1,56 g (10 mmol) 4,4'-Bipyridyl, 10,5 g Natriumiodid und
 2,93 g Z-4 (25 mmol) wurden in 100 ml wasserfreiem Acetonitril
 unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 10 h bei Raumtemperatur
 und 6 h bei 60°C gerührt. Der rote Niederschlag wurde abge-
 saugt, mit Aceton gewaschen und viermal aus Wasser umkristal-
 lisiert. Schließlich wurde aus wässrigem Äthanol rekristal-
 lisiert.

Ausbeute : 5,7 g (5,72 mmol) (57,2 %)

Fp : $241-243^\circ\text{C}$ (Zers.) (Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,15

Analyse Nr. 13323 (CH) ; 13285 (N) ; n 4590 (I)

$C_{26}H_{28}I_4N_6O_4$ (996,2)

ber. C 31,34 H 2,83 N 8,44 I 50,96

gef. C 31,06 H 2,85 N 8,57 I 50,88

2-Hydroximinomethyl-1,1'-oxydimethylen-4'-pyridyl-(4)-di(pyridiniumiodid)

HY 87

3,2 g 4,4'-Bipyridyl (20 mmol), 2,37 g (10 mmol) Z-2 und 6g Natriumiodid wurden in 50 ml wasserfreiem Acetonitril unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt . Nach Filtration und Waschen mit Aceton wurde das Produkt aus Wasser umkristallisiert .

Ausbeute : 3,36 g (58,3 %) , orange Nadeln

Fp : 108-110°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,5

Analyse Nr. 13319 (CH) ; 13284 (N) ; H 4589 (I)

$C_{18}H_{18}I_2N_4O_2$ (576,2)

ber. C 37,52 H 3,15 N 9,72 I 44,05

gef. C 37,40 H 3,41 N 9,57 I 44,03

2-Hydroximinomethyl-1'-methyl-1,1'-oxydimethylen-pyridiniumiodid-4,4'-bi(pyridiniumiodid)

HY 98

2,88 g (5 mmol) HY 87 und 4g (28 mmol) Methyliodid wurden in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid 6 h auf 60°C unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit erhitzt . Nach dem Abkühlen wurde filtriert , mit Aceton gewaschen und aus wässrigem Methanol umkristallisiert .

Ausbeute : 3,3 g (4,54 mmol) (90,8 %)

Fp : 169-171°C (Zers.)(Fus)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,1

Analyse : Nr. 14629 ; H4945 ; $C_{19}H_{21}I_3N_4O_2 \times 1/2H_2O$ (727,2)

ber. C 31,38 H 3,04 N 7,70 I 52,36

gef. C 31,30 H 2,83 N 7,77 I 52,37

1,1'-Dimethyl-4,4'-bi(pyridiniumiodid) 133)

HY 99

1,56 g (10 mmol) 4,4'-Bipyridyl und 8 g Methyliodid (5,6 mmol) wurden in 75 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 24 h refluxiert . Nach Abkühlen wurden die dunkelroten Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert .

Ausbeute : 2,95 g (67 %); Fp : Zers. ab 300°C (Lit Fp : 300°C)

Chromatogramm : Cellulose ; n-Butanol/Eisessig/Wasser
60:20:20 R_F : 0,2

Analyse : Nr. 14662 ; H 4960 ; $C_{12}H_{14}I_2N_2$ (440,1)

ber. C 32,75 H 3,21 N 6,37 I 57,68

gef. C 32,72 H 3,11 N 6,47 I 57,52

E. Literaturverzeichnis

- 1.) G.SCHRADER : Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester , 3. Aufl. , Verlag Chemie , Weinheim 1963
- 2.) R.D.O'BRIEN : Toxic phosphorus esters , Academic Press New York - London 1960
- 3.) D.F. HEATH : Organophosphorus poisons , anticholinesterase and related compounds , Pergamon Press , Oxford - London - New York - Paris 1961
- 4.) W.FORTH , D. HENSCHLER , W. RUMMEL , Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie , 2.Aufl. , S. 613 , B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim- Wien - Zürich , 1977
- 5.) N. ENGELHARD , K. PRCHAL und M. NENNER : Angew. Chem. 79 , 604 (1967)
- 6.) W.D. ERDMANN : Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. path. Pharmac. 263 , 61 (1969)
- 7.) H.ZIMMERMANN : Bild d. Wissensch. 13, (7) , 46-53 (1976)
- 8.) I.B.WILSON und M.A.HARRISON : J.Biol.Chem. 236 , 2292 (1961)
- 9.) E.SCHRÖDER , C.RUFER und R.SCHMIECHEN : Arzneimittelchemie I 1.Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976
 - a.) S. 111-114
 - b.) S. 108
- 10.) A.J.EVERETT , L.A.LOWE und S.WILKINSON : J. chem. soc.D 1970 (16) 1020 -1 , Chem. Abstr. 74 , 13315 j (1971)
- 11.) a.) L.E. TAMMELIN : Acta chem. scand. 11 , 1340 (1957)
b.) L.E. TAMMELIN : Ark. Kemi 12 , 287 (1958)
- 12.) G.B. KOELLE in Handbuch der experimentellen Pharmakologie , Erg.-Werk Bd. 15 , S. 309 , Springer Verlag Berlin (1963)
- 13.) E.HEILBRONN-WIKSTRÖM : Sven. Kem. Tidskr. 77 , 3 (1965)
- 14.) D. NACHMANSOHN : Proteins in Bioelectricity , Acetylcholinesterase and Receptor in Handb. sens. Physiol. Springer Verlag (1971)
- 15.) T.L. ROSENBERY : Acetylcholinesterase in Advances in Enzymology 43 , 103-218 (1975)
- 16.) a.) D.GROB und A.Mc HARREY : Ann. J. Med. 14 , 56-63 (1953)
b.) G.FREEMAN und M.A.EPSTEIN : New Engl. J.Med. 253, 266-71 (1955)
- 17.) A.F.CHILDS , D.R.DAVIES, A.L. GREEN und J.P.RUTLAND , Brit. J. Pharmacol. , 10 , 462-3 (1955)
- 18.) I.B. WILSON und S.GINSBURG : Biochem. Biophys. Acta 18 , 168 (1955)
- 19.) E.J.POZIOMEK , B.E.HACKLEY jr. und G.M.STEINBERG : J.Org.Chem. 23 , 714 (1958)

- 20.) W.D.ERDMANN und H.ENGELHARD : *Arzneim.-Forsch.* 14, 5 (1964)
- 21.) A.LÜTTRINGHAUS und I.HAGEDORN : *Arzneim.-Forsch.* 14, 1 (1964)
- 22.) J.F.SCAIFE : *Canad. J. Biochem. Physiol.* 37, 1301 (1959)
- 23.) I.HAGEDORN, W.H.GÜNDEL und K.SCHOENE : *Arzneim.-Forsch.* 19, 603 (1969)
- 24.) I.HAGEDORN, I.STARK und H.P.LORENZ : *Angew. Chem.* 84, 354 (1972)
- 25.) K.SCHOENE : *Biochem. Pharmac.* 20, 2527-29(1971)
- 26.) a.) I.H.FLEISHER und L.W.HARRIS : *Biochem. Pharmac.* 14 641 (1965)
b.) I.H.FLEISHER, L.W.HARRIS und E.F. MURTHA : *J. Pharmac. Exp. Ther.* 156, 345 (1967)
- 27.) E.HEILBRÖNN : *Sven. Kem. Tidskr.* 77, 11-41 (1965)
- 28.) H.O.MICHEL, B.E.HACKLEY, L.BERKOWITZ, G.LIST, E.B. HACKLEY, M.GILLIAN und M. PANKAU : *Archs. Biochem. Biophys.* 121, 29(1967)
- 29.) a.) J.P.CHANGEUX, A.RYLER, W.LEUZINGER, P.BARRAND und T.PODLESKI : *Pros. Nat. Acad. Sci.* 62, 986 (1969)
b.) L.C. BLABER und N.H.CREASEY : *Biochem. J.* 77, 591 (1960)
- 30.) H.KUHNEN : *Croat. Chem. Acta*, 47 (3), 371-381 (1975)
- 31.) W.D.ERDMANN : *Forschungsbericht 1971-1975 Göttingen 1976*
- 32.) H.OLDIGES und K.SCHOENE : *Arch. Toxicol.* 26, 293-305 (1970)
- 33.) F.BERENDS, G.H.POSTHUMUS, I.VAN DER SLUYS und F.A. DEIERKAUF : *Biochem. Biophys. Acta* 34, 576-678 (1959)
- 34.) J.SCHENK, W.LOEFFLER und N.WEGER : *Wehrmed. Monatsschr.* 19 (1), 15-17 (1975)
- 35.) K.SCHOENE, J.STEINHANSES und H.OLDIGES : *Biochem. Pharmacol.* 25 (17), 1955-8 (1976)
- 36.) W.HOHLER : *Dissertation Freiburg 1973*
- 37.) *Hergestellt im Batelle Institut Frankfurt a.M.*
- 38.) a.) W.M.ALDRIDGE : *Biochem. J.* 53, 110-117 (1953)
b.) W.M.ALDRIDGE : *Biochem. J.* 53, 117-124 (1953)
- 39.) K.B.AUGUSTINSSON und G.HEIMBURGER : *Acta Chem. Scand.* 9, 310-18 (1955)
- 40.) A.J.J.OOMS und C.VAN DIJK : *Biochem. Pharmacol.* 15, 1361-1377 (1966)
- 41.) M.NENNER : *Biochem. Pharmacol.* 23, 1255-62 (1974)
- 42.) I.STARK : *Dissertation Freiburg 1971*
- 43.) W.H.GÜNDEL : *Dissertation Freiburg 1969*

- 44.) a.) E.DIRKS , A.SCHERER, M.SCHMIDT und G.ZIMMER :
Arzneim.-Forsch. 20 , 55-62 (1970)
b.) gleiche Autoren : Arzneim.-Forsch. 20 , 197-200 (1970)
- 45.) W.D.ERDMANN und G.SCHMIDT : Soman , Gutachten mit Auswertung der vorhandenen Literatur , Göttingen 1968 , S. 18
- 46.) B.BOSKOVIC und P.STERN : Arch. Toxicol. 26 , 306-310 (1970)
- 47.) M.MARTINEZ-RIPOLL und H.P.LORENZ : Acta Cryst. B 32 , 2322 (1976)
- 48.) E.HEILBRONN und B.TOLAGEN : Biochem. Pharmac. 14 , 73 (1965)
- 49.) C.FEST und K.J.SCHMIDT : Insektizide Phosphorsäureester in Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel S. 415 , Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1970
- 50.) H.P.LORENZ : unveröffentlichte Ergebnisse
- 51.) J.EPSTEIN , H.O.MICHEL und W.A.MOSHER : J. Theor. Biol. 19 , 320-26 (1968)
- 52.) I.B.WILSON , S.GINSBURG und C.QUAN : Arch. Biochem. Biophys. 77 , 286-296 (1958)
- 53.) K.B.SCHOWEN , E.S.SMISSMAN und W.F.STEPHAN jr. : J. Med. Chem. 18 , 292-300 (1975)
- 54.) H.J.PETTELKAU : Dissertation Freiburg 1972
- 55.) G.GROSS : unveröffentlichte Ergebnisse
- 56.) L.W. DEADY und J.A.ZOLTEWICZ : J.Org. Chem. 37 , 603-7 (1972)
- 57.) H.HJELDS : Acta Chem. Scand. 17(8) , 2351 (1963)
- 58.) A.E.TSCHITSCHIBABIN und A.W.KRISSANOW: Chem. Ber. 61 , 1223 (1928)
- 59.) H.C.BRADLOW und C.A.VANDERWERF : J. Org. Chem. 14 , 509 (1949)
- 60.) J.P.GALTIER und J.RENAULT : C.R.Acad.Sci. 237 , 733 (1953)
- 61.) CIBA LTD. Brit. Pat. 880856 , Chem.Abstr. 59 , 3899b (1963)
- 62.) DR. F.RASCHIG GMBH(Erf. A.STEINHARD und W.MATHES) US-Pat. 2924604 , Chem. Abstr. 56 , 736e (1962)
- 63.) H.R.CHRISTEN : Grundlagen der Organischen Chemie S. 384-5 Sauerländer Aarau , Diesterweg Frankfurt a.M. 1.Aufl. 1970
- 64.) D.KLAMANN : Monatsh. Chem. 83 , 1405 (1952)
- 65.) K.SCHOENE : Dissertation Freiburg 1967
- 66.) I.HAGEDORN , I.STARK und K.SCHOENE : Arzneim.-Forsch. im Druck

- 67.) K.SCHOENE : Privatmitteilung Grafschaft 1977
- 68.) E.M.KOSOWER : J. Am. Chem. Soc. 77 , 3883 (1955)
- 69.) R.BILL : Diplomarbeit Freiburg 1975
- 70.) I.CHRISTENSON : Acta Pharm. Suecica 5 , 23-36 (1968)
- 71.) H.R.CHRISTEN : Grundlagen der Organischen Chemie S. 384
Sauerländer Aarau , Diesterweg Frankfurt a.M. 1.Aufl. 1970
- 72.) L.HAITINGER und A.LIEBEN : Ber.Dtsch. Chem. Ges. 18 ,
930 (1885)
- 73.) D.A.PRINS : Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 76 , 58-64 (1957)
- 74.) E.SPINNER und J.C.B. WHITE: Chem. Ind. (London) 1967 , 1784
- 75.) E.KDENIGS , H.G.GERDES und A.SIROT : Chem. Ber. 61 ,
1022-29 (1928)
- 76.) a.) T.Y.SHEN , G.L.WALFORD und B.E.WITZEL (Merck und Co ,
Inc.) D.O.S. 2059358 , Chem. Abstr. 75 , P63630z (1971)
b.) D.SCHULZE : Z.Chem. 5 , 19-20 (1965)
c.) R.R.RENSHAW und C.CONN J. Am. Chem. Soc. 59 , 297 -
301 (1937)
- 77.) a.) I.P.GRAGEROV und L.F.KASUKHIN : Zh.Org.Khim. 5 (1) ,
3-8 (1969) , Chem. Abstr. 70 86736z (1969)
b.) M.GOSHAEV , D.S. OSTROSCHENKO , A.S. SADIKOV und
F.G.KAMAEV : Izv. Akad. Nauk SSR , Ser. Khim 1973 (1)
116-18 , Chem. Abstr. 78 158571 g (1973)
- 78.) T.KAWAK und H.HASHIMOTO : Bull. Chem. Soc. Jpn. 45 ,
1499-1500 (1972)
- 79.) A.COHEN , J.W.HAWORTH und E.G.HUGHES: J. Chem. Soc. 1952 ,
4380-81
- 80.) a.) W.M.RODINOW : Bull. Soc. Chim. Fr. 39 , 317 (1926)
b.) gleicher Autor : Bull. Soc. Chim. Fr. 45 , 109 (1929)
- 81.) A.KOROLKOVAS : Grundlagen der molekularen Pharmakologie
S.84 , Georg Thieme Verlag Stuttgart , 1.Aufl. 1974
- 82.) a.) H.FÜRST , M.HELTZIG und W.GÜBEL : J. Prakt. Chem. 36 ,
163-164 (1967)
b.) M.HELTZIG , W.GÜBEL und H.J.KÖNIG : J. Prakt. Chem.
311 , 174-175 (1969)
- 83.) A.SCHÖBERL und A.WAGNER in Methoden der Organischen Chemie
(HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4.Aufl. , Bd. IX S. Thieme Stuttgart
1955
- 84.) E.OCHIAI : J. Org. Chem. 18 , 534 (1953)
- 85.) E.SHOW , J. BERNSTEIN , K.LOSEE und W.A.LOTT : J.Am. Chem.
Soc. 72 , 4362-64 (1950)

- 86.) a.) J.P.WIBAUT , E.C. KOOGMAN und H.BOER : Rec. Trav.
Chim. Pays-Bas 64 , 30-34 (1945)
b.) V.BOECKELHEIDE und W.J.LIMEN : J. Am. Chem. Soc. 76
1286 -91 (1954)
c.) P.GRAMMATICAKIS : Bull. Soc. Chim. Fr. 1956 , 109-19
- 87.) C.HARRIES und G.H. LÉNÁRT : Liebigs Ann. Chem. 410 ,
115 (1915)
- 88.) K. WALLENFELS , M.GELLERICH und F.KUBOWITZ : Liebigs Ann.
Chem. 621 , 139 (1959)
- 89.) K.LANGE , H.KOLBE , K.KELLER und H.HERKEN : Hoppe-Seyler's
Z. Physiol. Chem. 351 , 1241 (1970)
- 90.) D.EILHAUER , W.HOEFLING und K.H.MEINICKE , Dtschs. Pat.
(DDR) 36367 , Chem. Abstr. 63 , 18042b (1965)
- 91.) I.Stark : Unveröffentlichte Ergebnisse
- 92.) W.CHRIST , D.RAKOW und S.STRAUSS : J. Heterocycl. Chem.
11 , 397-99 (1974)
- 93.) S.SHIFRIN : Biochem. Biophys. Acta 69 , 1-8 (1963)
- 94.) a.) E.KLINGSBERG und D.PAPA : J. Am. Chem. Soc. 73 ,
4988 (1951)
b.) J.MIREK und B.KAWALEK : Tetrahedron 26 , 1265 (1970)
- 95.) D.F.HEATH und A.R.MATTOCKS : J. Chem. Soc. 1961 , 4226-9
- 96.) S.KAKIMOTO , J.SEYDEL und E.WEMPE : Arzneim.-Forsch. 12
127-133 (1962)
- 97.) U.HELME : unveröffentlichte Ergebnisse
- 98.) U.HELME : Privatmitteilung
- 99.) T.S.WORK : J. Chem. Soc. 1942 , 429-32
- 100.) C.O.BADGETT , R.C.PROVOST jr. , C.L. OGG und C.F. WOOD -
WARD : J. Am. Chem. Soc. 67 , 1135-8 (1945)
- 101.) a.) S.KREISKY-MÜNZ und F.KREISKY : Acta Chem. Scand. 8,
696 (1954)
b.) B.GRUDINSKI : Acta Chim 8 , 105-18 (1962)
- 102.) H.SUTER : Schweiz. Med. Wochenschr. 78 , 853-5 (1948)
- 103.) K.RINDERKNECHT und V.MA : Helv. Chim. Acta 47, 162-5 (1964)
- 104.) S.KUSHNER, H.DALALIAN , R.T.CASSEL , J.L.SANJURJA D.Mc.
KENZIE und Y.SUBBAROW : J. Org. Chem. 13 , 834-6 (1948)
- 105.) a.) G.S.KOLESNIKOV und K.V.BORISOVA : J.Gen. Chem. 17 ,
1519-21 (1947) , Chem. Abstr. 42 , 2239 c (1948)
b.) G.S.KOLESNIKOV und T.V.SMIRNOVA : Zh. Obshch. Khim.
20 , 1427-30 (1950) , Chem. Abstr. 45 , 2431c (1951)

- 106.) D.CRAIG : J. Am. Chem. Soc. 57 , 195-8 (1935)
- 107.) M.SENKOVSKI : Ber.Dtsch.Chem.Ges. 24 , 2974 (1891)
- 108.) J.W.BAKER , W.S.NATHAN und C.W.SHOPPEE : J.Chem. Soc. 1935 , 1847-9
- 109.) T.CURTIUS und E.MOHR : Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31 , 2493 (1898)
- 110.) Soc. pour l'ind.chim. à Bale , Brit.Pat. 560449 (1944)
Chem. Abstr. 40 , P1635₃ (1946)
- 111.) F.ZYMALKOWSKI und B.TREKTROG : Arch. Pharm. **Ber.Dtsch. Pharm. Ges.** 293 , 47-53 (1966)
- 112.) A.DORNOW und W.SCHACHT : Chem. Ber. 80 , 508 (1947)
- 113.) A.H.BECKETT : Ann. N.Y. Acad. Sci. 144 , 675 (1967)
- 114.) A.M.THIESS , W.HEY und H.ZELLER : in Zeitschr. " Krebs- geschehen" 5 , 49-54 (1973)
- 115.) H.SCHENKEL : Diplomarbeit Freiburg 1972
- 116.) W.C.JENTER : Diplomarbeit Freiburg 1974
- 117.) G.GROSS und M.LÜFFLER : Privatmitteilung Freiburg 1977
- 118.) I.B.WILSON und S.GINSBURG : Biochem. Pharmacol. 1958 200-06
- 119.) R.R.RENSHAW und C.Y.HOPKINS : J. Am. Chem. Soc. 55 , 1524-1528 (1933)
- 120.) H.HELBIG : J. Prakt. Chem. 77 , 365
- 121.) F.BERENDS : Vortrag Grafschaft Sept. 1977
- 122.) R.GEIGY und W.KOENIGS : Ber. Dtsch. Chem. Ges. 18 , 2401 (1885)
- 123.) E.V.GERICHTEN : Ber. Dtsch. Chem. Ges. 15 , 1251 (1882)
- 124.) a.) W.HÜBER , W.BOEHME und S.C. LASKOWSKI : J. Am. Chem. Soc. 68 , 189 (1946)
b.) R.T. MELTZER , A.D.LEWIS und J.A.KING : J. Am. Chem. Soc. 77 , 4064 (1955)
- 125.) J.HOOSE : Diplomarbeit Freiburg 1973
- 126.) a.) D.KUHNEN-CLAUSEN : Eur. J. Pharmacol. 9 , 85-92(1970)
b.) D.KUHNEN-CLAUSEN : Croat.Chem.Acta 47 , 465-74 (1975)
- 127.) D.V.IOFFE und G.S.KUZNETSOV : Zh. Obshch. Khim. 31 , 3051-6 (1961) , Chem. Abstr. 56 , 15141e (1962)
- 128.) W.HOHLER : unveröffentlichte Ergebnisse
- 129.) B.GRUDINSKI und M.MISIAK : Acta Chim. 8 , 105-18 (1962)
Chem. Abstr. 59 , 7476f (1963)

- 130.) R.N.CASTLE : J. Org. Chem. 23 , 71 (1958)
- 131.) a.) A.D.Phillips und J.MENTHA : J. Am. Chem. Soc. 77
6393 - 5 (1955)
b.) M.L.TARAKHOVSKIE und A.E.GILENSON : Farmakol. i.
Tosksikol. Sb. 1964 , 67-73 , Chem.Abstr. 64 , 4101h(1966)
- 132.) A.NAHAHARA und J.H.WANG : J.Phys.Chem. 67 , 496-8(1963)
- 133.) F.D.GERLACH, H.LÜLLMANN, F.K.OHNESORGE und O.WASSERMANN:
Arzneim-Forsch. 20 , 751-4 (1970)
- 134.) Organikum S.537 , 6.Aufl. 1967 VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften
- 135.) a.) J.W.BAKER und W.S.NATHAN : J. Chem. Soc. 1935 , 1844
b.) J.B.SHOESMITH und W.MACKIE : J.Chem.Soc. 1936 , 300
c.) B.JONES : J.Chem.Soc. 1938 , 1416
- 136.) P.E.MILLER , G.L.OLIVER, J.R.DANN und J.W.GATES :
J. Org. Chem. 22 , 664-6 (1957)
- 137.) Y.V.MARKOVA , N.G. OSTROUMOVA , L.N.ZENKOVA und M.N.
SHCHUKINA : Zh. Org. Khim. 2 , 239-48 (1966) , Chem. Abstr.
65 , 2255e (1966)
- 138.) N.L.WENDLER , D.TAUB und C.KUO : J.Chem.Soc. C 1967
1558-64
- 139.) A.CALO und V.EUDOKIMOFF : Gazz. Chim. Ital. 80 , 456-
70 (1950)
- 140.) F.WEYGAND , G.EBERHARDT , H.LINDEN , F.SCHÄFER und I.EIGEN
Angew. Chem. 65 , 531 (1953)
- 141.) M.DJORDJE , M.DIMITRIJEVIC und D.T.ZHIVORAD : Glasnik
Khemiskog Drushtva 20 , 187-97 (1955), Chem. Abstr. 50 , 7110b
(1956)
- 142.) J.A.GAUTIER : C.R.Acad.Sci 222 , 394-6 (1946)
- 143.) W.K.BERRY , D.R.DAVIES und L.A.GREEN : Brit. J. Pharma-
col. 14 , 186 (1959)
- 144.) F.B.LA FORGE:J. Am. Chem. Soc. 55 , 3040-47 (1933)
- 145.) a.) S.GRABRIEL : Ber. Dtsch. Chem. Ges. 47 , 3029 (1914)
b.) W.H.BENTLEY , E.HAWORTH und W.H.PERKIN jr. :
J.Chem.Soc. 1896 , 165
- 146.) P.DE WILDE : Liebigs Ann. Chem. 130 , 372 (1864)

F : Verzeichnis der Abkürzungen

P-Ester : Phosphorsäureester

ACh : Acetylcholin

AChE : Acetylcholinesterase

ZNS : Zentral-Nervensystem

E₅₀ : Dosis efectiva 50

L₅₀ : Dosis letalis 50

T_i : therapeutischer Index

Hasch , HB , HC , HGG , HH , HI , HL , HP , HS , HSS , HY :
Codennamen der Antidote des Freiburger Arbeitskreis

Z-2 (Z-2-Cl) : 1-(Chlormethoxy-methyl)-2-hydroximinomethyl-
pyridiniumchlorid

Z-3 : 1-(Chlormethoxy-methyl)-3-hydroximinomethyl-pyridinium-
chlorid

Z-4 : 1-(Chlormethoxy-methyl)-4-hydroximinomethyl-pyridinium-
chlorid

Z-2-I : 1-(Iodmethoxy-methyl)-2-hydroximinomethyl-pyridinium-
iodid

Z-H-2 : 1-(4-Brom-2-buten-1-yl)-2-hydroximinomethyl-
pyridiniumbromid

TMS : Tetramethylsilan

D₆-DMSO : Hexadeutero-dimethylsulfoxid

LM : Lösungsmittel

F_{us} : Schmelzpunkt wurde mit dem Fusomaten (HAEREUS) bestimmt.

FP 1 : Schmelzpunkt wurde mit dem Gerät FP 1 (METTLER) bestimmt.

DC- : dünnenschichtchromatographisch

V1 : Allgemeine Versuchsvorschrift (V2-5)

Meiner verehrten Lehrerin ,

Frau Professor Dr. I. Hagedorn ,
danke ich für die Überlassung des Themas und
die Förderung und Unterstützung dieser Arbeit .

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H. Oldiges
und seinen Mitarbeiterinnen Frl. Krügel und Frl.
Müller für die Durchführung der pharmakologischen
Untersuchungen .

LEBENS LAUF

Am 15. April 1947 wurde ich als Sohn des Bankkaufmanns York Hoose und seiner Ehefrau Hilde , geb. Eisenbarth , in Hamburg geboren .

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Ratsgymnasium in Hannover . Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Hamburg im Jahre 1963 besuchte ich das Christianeum in Hamburg-Othmarschen bis zum Abitur 1967.

Im Sommersemester 1967 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Hamburg , wo ich 1969 erfolgreich die Diplomvorprüfung ablegte .

Mein Chemiestudium setzte ich 1970 bis zur Diplomhauptprüfung in Freiburg i.Br. fort , wo ich 1973 unter der Leitung von Frau Professor Dr. I. Hagedorn meine Diplomarbeit über das Thema " Mono- und Diäther von Bis-(hydroximinomethyl-pyridinium)-Salzen mit Formaldehyd-acetal-Brücke " anfertigte . 1974 begann ich mit der vorliegenden Dissertation .

Von 1974 bis 1977 war ich wissenschaftlicher Angestellter (Assistent) und Kursleiter im chemischen Praktikum für Mediziner und im November 1977 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Universität München .



